Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Veränderungen der Plasma–c–AMP (3′,5′–Adenosinmonophosphat) – und Cortisolkonzentrationen während Schwangerschafts- und Geburtsverlauf.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Karl Jaschonek
aus Stuttgart – Bad Cannstatt

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0044

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Veränderungen der Plasma–c–AMP (3′,5′–Adenosinmonophosphat) – und Cortisolkonzentrationen während Schwangerschafts- und Geburtsverlauf.

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
Karl Jaschonek
aus Stuttgart – Bad Cannstatt

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Prof. Dr. H. Heimann
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. A. E. Schindler
	(Prof. Dr. H. A. Hirsch)
2. Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. R.–M. Schmülling

Gedruckt bei Fa. H. J. Köhler, Reprografischer Betrieb, Vor dem Kreuzberg 25, 7400 Tübingen

Verzeichnis der im Text verwandten
A b k ü r z u n g e n .

AC	Adenylcyclase
A C T H	Adrenocorticotropes Hormon
A P	Austreibungsperiode
ap	ante partum
B P L	Bindungsproteinlösung
c-AMP	3',5'-Adenosinmonophosphat, zyklisches AMP
Cort.	Cortisol
E_1	Oestron
E_2	Oestradiol
E_3 extr.	Extrahiertes Oestriol
E_3 dir.	Direktes Oestriol (Oestriol direkt immunreaktiv mit Antikörper gegen 4-ABA-E_3 : BSA)
E P	Eröffnungsperiode
F W	Fruchtwasser
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
MVB	Mütterliches Venenblut
NSMB	Nabelschnurmischblut
OTC	Oxytocin, Syntocinon^R
P D	Phosphodiesterase
pp	post partum
Prog	Progesteron
PTD	Pethidin, Dolantin^R
T_3	Trijodthyronin
T_4	Tetrajodthyronin
TK	Tokolyse
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftswoche

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung 1

1.1. Allgemeine Vorbemerkungen 1

1.1. Spezielle Aufgabenstellung 3

2. Material und Methoden 6

2.1. Gewinnung der Proben 6

2.1.1. Plasma 6

2.1.2. Fruchtwasser (FW) 6

2.1.3. Nabelschnurmischblut (NSMB) 6

2.1.4. Aufbereitung des Probenmaterials für die längerfristige Lagerung 6

2.2. Assaymethoden 7

2.2.1. 3',5'-Adenosinmonophosphat 7

2.2.2. Cortisolassay 8

2.2.3. Assays für E_1, E_2, E_3extr., E_3dir. und Prog. 9

2.2.4. Prolaktinassay 10

2.2.5. Trijodthyronin und Tetrajodthyronin 10

2.3. Auswertung der Assays 10

2.4. Verzeichnis der verwandten Reagentien und Laborgeräte 10

2.4.1. Lösungen 10

2.4.2. Verzeichnis der Kits 11

2.4.3. Substanzen für den Cortisolassay 11

2.4.4. Verzeichnis der verwandten Laboratoriumsgeräte 12

2.4.5. Geräte zur Zählung und Auswertung 12

2.5. Statistik 13

3. Ergebnisse 14

3.1. Plasma-c-AMP und Cortisol während des Geburtsverlaufes 14

3.1.1. C-AMP und Cortisol im mütterlichen Plasma bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf. 14

3.1.2. Thrombocyten-c-AMP während der Schwangerschaft. 14

3.1.3. Plasma-c-AMP bei Abortus imminens 15

3.1.4. Plasma-c-AMP unter intravenöser Tokolysebehandlung mit Fenoterolhydrobromid (Partusisten). 15

3.1.5. Einfluß von Schilddrüsenfunktionsstörungen und T_3, T_4-Substitution auf das Plasma-c-AMP Schwangerer. 16

3.1.6. C-AMP (MVB) bei E- und H-Gestosen 16

3.1.7. Einfluß der Prostaglandin F-2alpha Applikation auf c-AMP(MVB). 17

3.2. C-AMP und Cort. im FW am Termin 18

3.2.1. C-AMP und Cortisol im FW bei regelrechtem Schwangerschafts- und Geburtsverlauf. 18

3.2.2. C-AMP und Cortisol im FW nach Geburtseinleitung mit Oxytocin. 18

3.2.3. Korrelation zwischen c-AMP, Cort., E_1 , E_2, E_3extr. und E_3 dir. im FW 19
3.2.4. Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und dem c-AMP(FW) . 19
3.2.5. Zusammenhang zwischen Placentagewicht und dem c-AMP(FW). 20
3.2.6. Einfluß des c-AMP(MVB) und Cort.(MVB) auf die Konzentration dieser Parameter im Fruchtwasser. 20

3.3. C-AMP und Cortisol während des Geburtsverlaufes im MVB. 21
3.3.1. C-AMP und Cort. im MVB gegen Ende der Schwangerschaft, während der EP, der AP und post partum. 21
3.3.2. Korrelation zwischen Plasmaprolaktin und c-AMP in der Postpartalphase. 22
3.3.3. Beziehung zwischen c-AMP und Cort. im MVB während der Postpartalphase. 22
3.3.4. Zeitabhängige Konzentrationsschwankungen des c-AMP und Cort. in der postpartalen Phase. 23
3.3.5. Einfluß von Oxytocin- und Pethidingaben auf die in der Postpartalphase im MVB bestimmten c-AMP-,Cortisol- und Prolaktinspiegel. 25
3.3.6. Zeitabhängige Konzentrationsänderungen der Oestrogene und des Progesterons in der PP. Korrelation dieser Parameter mit c-AMP(MVB). 26
3.3.7. Einfluß von Oxytocin auf die Oestrogen- und Progesteronwerte im MVB. Vergleich klinischer Daten und des E_2-Prog.-Quotienten bei Oxytocingabe und Kontrollgruppe. 27

3.4. C-AMP, Cortisol, Oestrogene und Progesteron im Nabelschnurmischblut(NSMB) 27

3.5. Abbildungen und Tabellen. 29
3.5.1. Abbildungen 1 - 15 29
3.5.2. Tabellen 1 - 11 45

4. Diskussion 57

4.1. Plasma-c-AMP und Cortisol während des Schwangerschaftsverlaufes. 57

4.2. C-AMP und Cortisol im FW am Termin. 60

4.3. C-AMP und Cortisol während des Geburtsverlaufes im MVB. 66

5. Zusammenfassung 72

6. Literaturverzeichnis 75

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Vorbemerkungen

3',5'-Adenosinmonophosphat (c-AMP) gilt als der "second messenger" bei der durch Hormone wie z.B. ACTH,LH,TSH,Glucagon und Katecholamine (sog. first messengers) induzierten Stoffwechselregulation (G.A. Robison et al. 1971; E.G. Krebs 1972). Der "first messenger" soll nach der von G.A. Robison aufgestellten Arbeitshypothese durch Aktivierung einer mit dem Hormonreceptor gekoppelten Adenylcyclase (AC) seine spezifischen Effekte in der Zelle entfalten. Die Adenylcyclase katalysiert die Synthese des 3',5'-Adenosinmonophosphat aus Adenosintriphosphat (ATP). Die intracelluläre c-AMP-Konzentration kann zudem durch eine Phosphodiesterase (PD) variiert werden, welche 3',5'-Adenosinmonophosphat zu 5'-Adenosinmonophosphat abbaut.

> Durch den AC-mediierten Anstieg der intracellulären c-AMP-Konzentration werden Enzyme wie z.B. Proteinkinasen, Glucose-6-Phosphokinase, Phosphorylasekinase und PEP-Carboxykinase aktiviert, induziert oder inaktiviert (G.A.Robison et al. 1971). Auf diesem Wege sollen die für das jeweilige Hormon spezifischen Veränderungen im Zellstoffwechsel erzielt werden.

An dieser Stelle sei auf die Auflistung der c-AMP als "second messenger" einbeziehenden Hormone in der Monographie: "CYCLIC AMP" (G.A. Robison et al. 1971) hingewiesen. Es ist jedoch anzumerken, daß alle dort dargestellten Ergebnisse durch "in vitro"-Experimente erzielt wurden.

Die Entwicklung relativ einfach praktikabler Methoden zur c-AMP-Bestimmung (A.F. Gilman 1967) machte Untersuchungen über c-AMP auch im klinischen Bereich möglich: A.L. Taylor et al. (1970) untersuchten die renale c-AMP-Elimination bei Gesunden, bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus und chronischer Pyelonephritis.

Es folgten Untersuchungen von J.R. Tucci et al. (1976) und D.J. Carter et al. (1977) über die renale c-AMP-Elimination bei Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen. B.E. Karlberg et al. (1974) fanden bei Hyperthyreoten im Vergleich zu Euthyreoten erhöhte c-AMP-Plasmakonzentrationen.
Auch im gynäkologisch-geburtshilflichen Bereich hat man sich mit c-AMP auseinandergestzt: c-AMP-Konzentrationen im Fruchtwasser bei Normal- und Risikoschwangerschaften wurden von W. Y. Ling et al. (1973,1974), J.W. Dudenhausen et al. (1976) und Basil Ho Yuen et al. (1976) untersucht.

Die Entwicklung eines durch den Handel beziehbaren RIA-Kit für c-AMP (Cyclic AMP Kit TRK 432; The Radiochemical Centre Amersham) veranlaßte uns zu einer umfangreicheren Studie über c-AMP während Schwangerschafts- und Geburtsverlauf in Form eines "Screening".
Die Second Messenger-Hypothese führt zu dem Schluß, daß Konzentrationsänderungen im Bereich der "first messenger" von solchen des Plasma-c-AMP begleitet sein können. Über die Abhängigkeit des Plasma-c-AMP von den Konzentrationen der "first messengers" liegen noch keine Untersuchungen vor, insbesondere keine Regressionsanalysen der entsprechenden Parameter.

Die Untersuchungen von Graham-Smith et al. (1967) und R.C. Haynes et al. (1959) veranlaßten uns insbesondere auf eine Beziehung zwischen c-AMP und C o r t i s o l zu achten, weil die Arbeiten der obengenannten Autoren die Vermutung nahelegen, daß ACTH das c-AMP als "second messenger" bei der Induktion der adrenalen Steroidsynthese einbezieht. Darüber hinaus wurde mittels Regressionsanalyse geprüft, ob zwischen c-AMP und Progesteron, E_1, E_2, E_3extr., E_3dir., T_3 und T_4 Beziehungen bestehen.
Schon an dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß wir uns stets darüber im Klaren waren, daß ein mit dieser statistischen Methode nachgewiesener Zusammenhang zweier Parameter rein stochastisch sein kann und nicht

Ausdruck einer kausalen Verknüpfung zu sein braucht. Es kann jedoch nicht Aufgabe eines klinischen Screening sein, bei nachgewiesener Korrelation verschiedener Parameter den Nachweis der kausalen Verknüpfung anzutreten und diesen bis ins Detail zu führen.

Abgesehen von der Korrelation endokrinologischer Parameter mit c-AMP wurde untersucht, ob signifikante Veränderungen der Plasma-c-AMP-Konzentration unter Applikation von Pharmaka oder Schwangerschaftskomplikationen zu verzeichnen sind.

1.2. Spezielle Aufgabenstellung

Im Folgenden sei die spezielle Aufgabenstellung der vorliegenden Studie, die sich in drei Teile gliedert, kurz skizziert:

1) C-AMP und Cortisol während des Schwangerschaftsverlaufes im MVB.

Über Schwankungen des Plasma-c-AMP im Verlauf unkomplizierter Schwangerschaften wurde bereits von W.Y.Ling et al. (1977) berichtet. Das Wissen um diese als physiologisch zu bewertenden Schwankungen des Plasma-c-AMP ist vor allem dann von Bedeutung, wenn es gilt, c-AMP als diagnostischen bzw. prognostischen Parameter in der Geburtshilfe heranzuziehen.
Unser besonderes Interesse galt dem Verhalten des Plasma-c-AMP bei Schwangerschaftskomplikationen wie Abortus imminens und EPH-Gestosen. Außerdem wurde untersucht, inwieweit Pharmaka wie z.B. Beta-Sympathicomimetika (G.A.Robison et al. 1971) und Thyroideahormone (B.E. Karlberg et al. 1974) die c-AMP-Plasmakonzentrationen beeinflußen und demzufolge die Aussagekraft des c-AMP als diagnostischen bzw. prognostischen Parameter einschränken können.

2) C-AMP und Cortisol im Fruchtwasser am Termin.

Die bisherigen Untersuchungen über c-AMP(FW) beschäftigten sich, außer mit dem Erstellen von Normalwerten und Veränderungen des c-AMP(FW) während des Schwangerschaftsverlaufes, vorwiegend mit der Fragestellung, ob c-AMP(FW) als Parameter zur Beurteilung von Risikograviditäten geeignet ist und setzen dementsprechend c-AMP(FW) ausschließlich zu klinischen Daten in Beziehung. So werden niedrige c-AMP-Werte bei Morbus haemolyticus neonatorum und Placentainsuffizienz (J.W. Dudenhausen et al. 1976), erhöhte Werte bei durch Hypertonie komplizierten Schwangerschaften gefunden (J.W. Dudenhausen et al. 1976; Basil Ho Yuen et al. 1976; W.Y. Ling et al. 1974) und Korrelationen zwischen c-AMP(FW) und dem Geburtsgewicht angegeben (W.Y. Ling et al. 1973; J.W. Dudenhausen et al.1976).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob 1) durch Bestimmung des c-AMP(FW) Aussagen über die fetoplacentare Einheit möglich sind. Die fetoplacentare Einheit als Entstehungsort des c-AMP(FW) wurde bereits von W.Y. Ling et al. (1973) diskutiert. Um einen derartigen Zusammenhang zu verifizieren haben wir E_3extr., E_3dir., E_1 und E_2 im FW bestimmt und mit den korrespondierenden c-AMP-Werten in Beziehung gesetzt.

Einen weiteren Schwerpunkt bildete 2) die Fragestellung, ob zwischen Cortisol und c-AMP im FW ein Zusammenhang besteht.

Schließlich wurde 3) c-AMP und Cortisol im MVB und FW vergleichend untersucht und auf eventuell bestehende Korrelationen getestet.

Vorausgeschickt wird eine Untersuchung über c-AMP(FW) und Cort.(FW) bei Patientinnen, welche zur Geburtseinleitung Oxytocin erhielten und solchen, bei denen der Partus spontan erfolgte.

3) C-AMP und Cortisol während des Geburtsverlaufes im MVB.

A. Kauppila et al. (1974) berichten über einen Anstieg des Cortisol und ACTH während des Geburtsverlaufes. G.V. Gill et al. (1975), S.N. Madsen et al. (1976) beobachteten während operativer Eingriffe einen Anstieg der c-AMP- und Cortisolplasmaspiegel. Es wurde deswegen diskutiert, ob der ACTH-induzierte Cortisolresponse der NNR das c-AMP als "second messenger" einbeziehen kann. Es kann nicht Aufgabe einer klinischen Studie sein einen derartigen Zusammenhang zu verifizieren. Bei der Diskussion unserer Ergebnisse (4.3.) wird diese Fragestellung unter Berücksichtigung der neueren Literatur eingehend diskutiert.

Im Teil 3 unserer Untersuchung soll untersucht werden, welche Veränderungen c-AMP und Cortisolplasmaspiegel während des Geburtsverlaufes (EP, AP und PP) im MVB aufweisen. Ferner wird der Einfluß von Oxytocin und der Kombinierten Oxytocin/Pethidingabe auf die c-AMP- und Cortisolkonzentrationen im MVB untersucht.
Auf die Beziehung zwischen c-AMP und Cortisol wird besonders ausführlich eingegangen werden. Außerdem wird untersucht, ob Zusammenhänge zwischen c-AMP und E_1, E_2, E_3extr., E_3dir. und Progesteron in der postpartalen Phase bestehen.
Schließlich stellten wir uns auch die Frage, ob das Serumprolaktin als Stressindikator verwendet werden kann und ob Beziehungengen zwischen dem Prolaktin und dem Plasma-c-AMP bestehen.

2. Material und Methoden

2.1. Gewinnung der Proben

2.1.1. Plasma: Die Blutentnahme erfolgte durch die Punktion einer Cubitalvene. 1ml Vollblut wurde sofort nach der Punktion in ein mit 20 µl EDTA-Heparinlösung (auf pH 7,4 gepuffert) gefülltes Eppendorfhütchen gegeben (23), um die im Plasma vorhandene PD-Aktivität zu blockieren und bis zur endgültigen Weiterverarbeitung bei 4°C gelagert, um die Aktivität der AC möglichst gering zu halten.

2.1.2. Fruchtwasser (FW): Die FW-Entnahme erfolgte während der EP. Nach Desinfektion des äußeren Genitale mit Zephirollösung und Einstellen der Fruchtblase mit einem sterilen Amnioskop wurde FW entnommen und wie unter 2.1.1. beschrieben weiterverarbeitet.

2.1.3. Nabelschnurmischblut (NSMB): NSMB erhielt man, indem man 1 ml Blut (zuvor wurde die Nabelschnur abgeklemmt und zwischen proximal und distal angelegter Klemme durchtrennt) in ein - wie unter 2.1.1. beschrieben - präpariertes Eppendorfhütchen abtropfen ließ.

2.1.4. Aufbereitung des Probenmaterials für die längerfristige Lagerung.

Möglichst bald nach der Probengewinnung wurde diese 3 Minuten bei 1000 Upm zentrifugiert. Anschließend wurden vom Überstand je 200 µl in 2 Eppendorfhütchen pipettiert (21,22) und bis zur endgültigen Bestimmung der interessierenden Parameter bei -20°C gelagert. Aus einer Untersuchungsserie zur Probenpräparation geht hervor, daß bei dieser Art der Präparation

a) kein signifikanter Abfall der c-AMP-Werte

+) Die in Klammern angegebenen Ziffern beziehen sich auf die unter 2.4. durchgehend numerierten Reagentien und Laborgeräte.

zu verzeichnen ist (bei einer Meßmethode, die mit 5% Fehler behaftet ist, und daß b) je nach Lagerungsbedingungen bis zur endgültigen Verarbeitung lediglich c-AMP-Anstiege von max. 5% - unter ungünstigsten Bedingungen in Einzelfällen bis zu 10% - vorkommen.

2.2. Assaymethoden

2.2.1. 3',5'-Adenosinmonophosphat (c-AMP)

Die Bestimmung der c-AMP-Konzentrationen im Plasma und FW wurde mit einem von Amersham bezogenen Kit (7), welcher nach der von K.C. Tovey et al. (1974) angegebenen Methode arbeitet, durchgeführt.

Die eingefrorenen Plasmaproben wurden im Eiswasser langsam aufgetaut, kurz gemixt (17) und 0,5 Min. bei 1000 Upm anzentrifugiert (15). Daraufhin wurden in 2Eppendorfhütchen (23) je 50 µl Plasma pipettiert. Anschließend erfolgte die Herstellung des Standards: In 6 Glasröhrchen (24) wurde eine Verdünnungsreihe nach folgendem Schema hergestellt:
In das erste Röhrchen wurde 1 ml Reagens 4 (7) gegeben (21,22). In die folgenden 5 Röhrchen je 0,5 ml Reagens 1 (7). Dann wurden vom Röhrchen Nr. 1 auf das zweite Röhrchen o,5 ml übertragen und gut gemischt (17) und von dessen Inhalt abermals 0,5 ml auf Röhrchen Nr. 3 etc. Auf diese Weise hergestellte Standards enthielten c-AMP konzentrationen von 16, 8, 4, 1 und 0,5 pmol/ml. Insgesamt wurden für den Standard 36 Röhrchen folgenden Inhalts angesetzt:

3xBG	300 µl Puffer
6x T	250 µl Puffer + 50 µl Tracer
3xNS	150 µl Puffer + 50 µl Tracer
3x O	50 µl Puffer + 50 µl Tracer + 50 µl BPL
18x S	50 µl Standard+50 µl Tracer + 50 µl BPL
3x O	50 µl Puffer + 50 µl Tracer + 50 µl BPL

Außer bei BG und T wurde allen Proben in einem späteren Arbeitsschritt 100 µl Charcoal (7) zugesetzt.

Bei den zu untersuchenden Plasmaproben wurde folgendermaßen verfahren:
50 µl Plasma wurden 50 µl Tracer und anschließend 100 µl BPL zugesetzt. Die Proben wurden dann kurz gemixt (17) und anschließend zur Inkubation 2 Stunden in Eiswasser bei 0°C stehengelassen. Während dieser Zeit wurde die Charcoal (7) mit einem Magnetrührer (16) gut durchmischt. Die Trennung der proteingebundenen / ungebundenen Traceraktivität erfolgte durch den Zusatz von 100 µl Kohlesuspension. Sofort nach dem Einpipettieren der Charcoal wurden die Proben 2 Min. bei 1000 Upm (15) zentrifugiert. Besonders w i c h t i g war, daß die Proben bei 0 - 1°C im Eisbad gelagert wurden und sofort nach dem Einpipettieren der Charcoal innerhalb von wenigen Sekunden zentrifugiert wurden. Dieser Arbeitsvorgang wurde eingeübt und von einem eingespielten Team durchgeführt. Außerdem wurden nur maximal 12 Proben auf diese Weise abgestoppt. Die Trennung durch die Kohlesuspension ist in der Tat der problematischte Schritt am ganzen Assay. Kommt es während dieses Arbeitsvorganges zu einer Erwärmung der Proben - um dies zu verhindern wurde das Eisbad regelmäßig mit Eis komplettiert - ist eine katalytische Spaltung der Proteinbindung unausweichlich und es werden falsche Resultate erzielt.
Nach der Zentrifugation wurde der Überstand der Eppendorfhütchen in mit 10 ml Unisolve (3) beschickte Scintillation-Vials (25) übergeführt, diese, nachdem sie mit Deckeln verschlossen waren (26), geschüttelt und später im Counter (27) die Aktivität gezählt.
Zur Spezifität und zum Vergleich mit anderen Methoden siehe K.C. Tovey et al. (1974). Die Varianz innerhalb des Assays war kleiner als 5%, die Zwischenassayvarianz kleiner als 15%.

2.2.2. Cortisolassay

Die Bestimmung der Cortisolkonzentration in Plasma und FW wurde in einer Modifikation der von P. Vescei et al.

(1972) angegebenen Methode durchgeführt.
1) 0,2 ml Plasma wurden mit 1,0 ml Äthanol abs. (2,18) extrahiert, gemixt (17) und anschließend 10 Min. bei 3000 Upm zentrifugiert (14). Hiervon wurden
2) 100 µl zu 1,9 ml Aqua dest. (1) hinzugefügt (18,21, 24) und wiederum kurz gemixt (17).
3) Von 2) wurden je 100 µl in 2 Glasröhrchen (24) pipettiert (21) und für den Assay verwandt.
4) der daraufhin angesetzte Standard enthielt Cortisolkonzentrationen (12) von 20, 50, 100, 200, 500 und 1000 pg/100ml.
5)Anschließend wurden 100 µl Tracer zu 3) pipettiert.
6) Schließlich erfolgte die Zugabe von 500 µl Antikörper (AK-Verdünnung 1:10 000) (13).
Die Proben wurden gemixt und 4 Stunden bei 4°C inkubiert.
7) Die Trennung der proteingebundenen Traceraktivität erfolgte nach abgelaufener Inkubationszeit im Kühlraum bei 4°C mittels 500 µl Dextran coated Charcoal(4).
8) Nachdem 7) 15 Min. inkubiert wurde, erfolgte die Zentrifugation bei 3000 Upm und 4°C über 10 Min.
Der Überstand wurde in mit 10 ml Unisolve (3) gefüllte Vials (25) dekantiert und nach mindestens 2 Stunden die verbliebene Aktivität im Counter gemessen.

Im Folgenden sei der schematische Aufbau des Cortisolassays skizziert:

O / S : Standard bzw. Probe
0,1 ml Probe bzw. Standard + 0,1 ml Tracer (10 000 cpm)
+ 0,5 ml Antikörper
+ 0,5 ml Charcoal

NS:
600 µl Gelatinepuffer + 0,1 ml Tracer
+ 0,5 ml Charcoal

BG:
1200 µl Gelatinepuffer

2.2.3. Assays dür E_1, E_2, E_3dir., E_3extr. und Prog.

Die Bestimmung der obengenannten Hormone wurde im endokrinologischen Labor der Universitäts-Frauenklinik

in Tübingen nach der von E. Friedrich et al. (1974) angegebenen Methode durchgeführt.

2.2.4. Prolaktinassay

Die Serumprolaktinbestimmung wurde mit dem Serono-tracer plus Kit VLS No. 1 (NIH) (8) in unserem RIA-Labor durchgeführt.

2.2.5. Trijodthyronin und Tetrajodthyronin

Die Bestimmung dieser Hormone wurde von Dr. Göser mit Hilfe der von Byk-Mallinckrodt (9,10) vertriebenen Kits durchgeführt.

2.3. Auswertung der Assays

Die Auswertung erfolgte mit dem Tischcomputer (28) mit einem Rechenprogramm der Fa. Hewlett & Packard nach dem Loggit-log-Verfahren. Die Standardkurven wurden mit dem Plotter (29) ausgedruckt.

2.4. Verzeichnis der verwandten Reagentien und Laborgeräte.

2.4.1. Lösungen:

1) Ampuwa, 1000 ml, Fa. Fresenius, Bad Homburg.
2) Aethanol abs. zur Analyse, Art. 972, Merck Darmstadt.
3) Scintillation-Liquid Unisolve 1, Koch Light Laboratories LTD, Colbrook Bucks, UK.
4) Dextran coated Charcoal: In einem 500 ml Becherglas werden 2,5 g Norit A (Serva Feinbiochemica, Heidelberg) und 0,25 g Dextran T 70 (Pharmacia fine chemicals, Upsala, Schweden) mit o,1% Gelatine-puffer aufgefüllt. Die Suspension wird 2 Stunden mit dem Magnetrührer gemischt und bei 4°C gelagert.

5) Gelatinepuffer: In einen 1l Meßkolben werden gegeben: 1 g Gelatine (Serva Feinbiochemica, Heidelberg), 1 mg Thiomersal . Hierzu werden gegeben: 6,6 ml einer 68,99 g NaH_2PO_4 pro Liter Aqua dest. enthaltenden Lösung, 66,7 ml einer 17,8 g Na_2HPO_4 pro Liter enthaltenden Lösung und schließlich 133,3 ml einer 61,3 g krist. NaCl pro Liter Aqua dest. enthaltenden Lösung. Anschließend wurde mit Aqua dest. auf 1000 ml aufgefüllt.

2.4.2. Verzeichnis der Kits

7) Cyclic AMP Kit TRK 432
The Radiochemical Centre Amersham.
Reagent 1: Tris/EDTA-Puffer
Reagent 2: Binding Protein (BPL-Konzentrat)
Reagent 3: 8- ^3H - Adenosine-3',5'-Cyclic Phosphate
180 pmol ≙ 5 µ Ci
Reagent 4: Cyclic AMP Standard 1600 pmol/l
Reagent 5: Charcoal Adsorbent

8) Prolaktin Kit VLS No.1
NIH Bethesda, USA.

9) RIA-MAT T3, Byk Mallinckrodt

10) RIA-Mat T4, Byk Mallinckrodt, Dietzenbach-Steinberg.

2.4.3. Substanzen für den Cortisolassay

11) 1,2,6,7-^3H-Cortisol, TRK 407, 250 µ Ci, Amersham.

12) Krist. Cortisol, (4-Pregnen-11-beta, 17a, 21-triol-3, 20-dione) Q3880, Steraloids Pawling, N.Y. USA.

13) Cortisol-21-Hemisuccinat: BSA als Antikörper (rabbit No. 38, Vescei).

2.4.4. Verzeichnis der verwandten Laboratoriumsgeräte.

14) Zentrifuge (Typ 5912), Heräus Christ GmbH, Osterode/Harz.

15) Eppendorfzentrifuge 3200, Netheler und Hinz GmbH, Hamburg.

16) Rotomix, Cenco Instrumente M.J.J., N.V., Breda, Niederlande.

17) Vortex: Press to Mix, Hersteller siehe 16).

18) Citopipette 10:1/5, Bühler, Tübingen.

19) Meßpipette10ml, 1/10 Ex 2o°C, Bühler, Tübingen.

20) Meßpipette 5ml, 1/20 Ex 20°C, Bühler, Tübingen.

21) Eppendorfpipetten, Eppendorfgerätebau, Netheler und Hinz GmbH, Hamburg.

22) Pipettentips No. 72/9 blau, No.52/9 gelb, Sarstedt, Nümbrecht.

23) Reagenzgefäße zur Mikroliterbestimmung No.690, Sarstedt. Nümbrecht.

24) Glasteströhrchen zu Zellwaschzentrifuge 75x12mm, Wand o6o mm, Merz und Dade GmbH, München.

25) Polyaethylenzählflaschen 714 Zinser, Frankfurt.

26) Verschlüße zu 25) 715 1B, Zinser, Frankfurt.

2.4.5. Geräte zur Zählung und Auswertung

27) Counter uso cap/ 300, Mod. 6868,ser ASD 1077, Teletype Corporative, Mod 33 TY, Nuclear Chicago Boston, USA.

28) Tischcomputer 9810 A, Fa. Hewlett & Packard, Böblingen.

29) Plotter Calculator 9862 A, Hewlett & Packard, Böblingen.

30) Texas Instruments SR-51-II, Freising.

2.5. Statistik

t-Test und lineare Regression wurden mit einem Rechenprogramm der Fa. Hewlett & Packard am Tischcomputer (28) berechnet. An weiteren statistischen Methoden kamen zur Anwendung: der U-Test (Mann-Whitney) als parameterfreies Verfahren; die Prüfung der Unterschiedlichkeit zweier Korrelations- und Regressionskoeffizienten. An dieser Stelle sei auf die Literaturangaben im Anschluß an das Literaturverzeichnis hingewiesen.

3. Ergebnisse

3.1. Plasma - c-AMP und Cortisol während des Schwangerschaftsverlaufes.

3.1.1. c-AMP und Cortisol im mütterlichen Plasma bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf.

Bei 74 Schwangeren mit intakter Gravidität und normalem Schwangerschaftsverlauf wurde ein mittleres Plasma - c-AMP von 18,9 ± 0,8 pmol/ml bestimmt. Ordnet man die ermittelten c-AMP - Werte den Zeitpunkten der Schwangerschaft zu, in welchen die Probeentnahme erfolgte (Abb.1,Tab.1), so lassen sich charakteristische zeitabhängige Schwankungen der Plasma - c-AMP - Spiegel nachweisen: In der 9 - 12 und in der 33 - 36 SSW findet man mit 22,5 ± 2,4 pmol/ml signifikant höhere Werte verglichen mit den übrigen Zeitpunkten der Schwangerschaft (17,7 ± 0,5 pmol/ml; $p \leq o.o25$). Gegen Ende der Schwangerschaft nehmen die c-AMP - Konzentrationen ab. Bei Terminüberschreitung ist die Konzentrationsminderung besonders stark und signifikant ausgeprägt (9,7 ± 2,5 pmol/ml; $p \leq o.o25$). Die Cortisolkonzentrationen im Plasma der Mutter nahmen von 90,o ± 2,5 ng/ml in der 7 -8 Woche auf 213 ± 14 ng/ml in der 37 - 40 Woche kontinuierlich zu (Tab.1).

3.1.2. Thrombocyten - c-AMP während der Schwangerschaft.

Bei 49 Schwangeren wurde c-AMP im plättchenreichen Plasma (PRP) bestimmt. Es fand sich ein Mittelwert von 8,6 ± 0,4 pmol/ 10^9 Thrombocyten. Eine Beziehung zwischen Plasma - c-AMP und Thrombocyten - c-AMP konnte mittels linearer Regression nicht nachgewiesen werden: $r = 0,041$; $2p \geq o.1$. Ebensowenig fand sich eine Korrelation zwischen Plasmacortisol und dem Plättchen-c-AMP: $r = 0,025$; $2p > o.1$.

3.1.3. Plasma - c-AMP bei Abortus imminens.

In 5 Fällen, bei welchen in der 12.-28. Woche die klinische Diagnose "Abortus imminens" gestellt wurde, ohne daß es jedoch im weiteren Schwangerschaftsverlauf tatsächlich zum Abort kam, ermittelten wir ein Plasma - c-AMP - Konzentration von 15,5 ± 1,7 pmol/ml. Dieser Wert unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe (Tab.2). Signifikant niedrigereWerte ($p \leq o.o1$) lagen jedoch bei den Fällen vor, deren weiterer Schwangerschaftsverlauf tatsächlich durch einen Abort kompliziert wurde. Bei Frühgeburtsbestrebungen konnten keine Veränderungen des Plasma - c-AMP nachgewiesen werden (Tab.2).

3.1.4. Plasma-c-AMP unter intravenöser Tokolysebehandlung mit Fenoterolhydrobromid (Partusisten^{R}).

Das bei 45 Patientinnen unter i.v. Partusitenapplikation ermittelte Plasma - c-AMP (48,2 ± 2,8 pmol/ml) unterschied sich hochsignifikant von den Werten der entsprechenden Kontrollgruppe ($p \leq o.ooo5$). Auch die Cortisolwerte lagen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher ($p \leq o.o5$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

> Der Unterschiedlichkeit der Cortisolkonzentrationen zu verschiedenen Zeitpunkten der SS wurde insofern Rechnung getragen, da mit einem parameterfreien Stichprobenprüfverfahren (U-Test nach Mann & Whitney) der Nachweis geführt wurde, daß sich die Tokolysegruppe und die Kontrollgruppe im Hinblick auf die Zeitwahl der Probenentnahme nicht signifikant unterschieden.

Demzufolge können die unter Partusiten gefundenen höheren Cortisolkonzentrationen nicht auf eine im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft durchgeführte Probengewinnung zurückgeführt werden. Von 5 Patientinnen liegen uns die Plasma - c-AMP - Werte unmittelbar vor Tokolyse-

beginn vor. Mit Hilfe des gepaarten t-Testes konnte unter Partusisten ein signifikanter Anstieg ($p \leq o.o25$) des Plasma - c-AMP von 21,1 $\pm$ 3,4 pmol/ml auf 51,6 $\pm$ 12,4 pmol/ml nachgewiesen werden (Abb.2). Wie aus Tab. 3 hervorgeht konnten von uns keine Veränderungen des Plättchen - c-AMP unter Partusiten festgestellt werden.

3.1.5. Einfluß von Schilddrüsenfunktionsstörungen und T_3,T_4-Substitution auf das Plsma-c-AMP Schwangerer (Tab.4,Abb.3).

Bei 7 Schwangeren mit der klinischen Diagnose "Struma diffusa", die zudem noch mit dem Präparat Novothyral^R (L-3,5,3'-Trijodthyronin,L-3,5,3',5'-Tetrajodthyronin) behandelt wurden und in 3 Fällen, bei denen das Präparat ca. 1 Woche vor der Probengewinnung abgesetzt worden war, wurden außer c-AMP zusätzlich T_3 und T_4 im Plasma bestimmt. Die Novothyralapplikation führte zu relativ hohen T_3-Werten (167 $\pm$ 25 ng/100ml). Die c-AMP - Werte waren gegenüber den bei Normalschwangerschaften ermittelten Werten mit 14,0 $\pm$ 1,4 pmol/ml signifikant niedriger ($p \leq o.o5$).
Zwischen c-AMP und T_3 konnte bei dieser Gruppe eine signifikante negative Korrelation festgestellt werden: $r = - 0,8999$, $n = 7$; $2p \leq o.o1$.
Nach Absetzen des Medikaments Novothyral fanden sich signifikant höhere c-AMP - Werte (38,2 $\pm$ 6,9 pmol/ml; $p = o.ooo5$) verglichen mit der Kontrollgruppe.
In Abb. 3 ist das Verhalten der c-AMP-, T_3 und T_4-Konzentrationen unter Novothyral und nach Absetzen des Medikaments vergleichend gegenübergestellt.

3.1.6. c-AMP (MVB) bei H- und E-Gestosen.

Es konnte nachgewiesen werden, daß eine in der Schwangerschaft auftretende Hypertonie zu hohen Plasma-c-AMP-Werten führt. Bei 9 Schwangeren mit einem Blutdruck zwischen 140/90 - 180/115 mm Hg wurde mit

30,5 ± 3,8 pmol/ml ein im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höherer c-AMP - Wert bestimmt ($p \leq 0.0005$). Hingegen fanden sich bei Patientinnen, deren Hypertonie mit Adelphan^R erfolgreich behandelt wurde c-AMP-Werte, die sich von der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschieden ($p > 0.1$; Tab. 4).
Aus Tab. 4 geht hervor, daß E-Gestosen offensichtlich keinen Einfluß auf die im Plasma gemessenen c-AMP-Konzentrationen haben.

3.1.7. Einfluß der Prostaglandin F-2alpha -Applikation auf die c-AMP - Werte im MVB (Abb.4).

Bei 3 Patientinnen konnte unter intravenöser Applikation von Prostaglandin F-2alpha ein Absinken der c-AMP(MVB)-Werte festgestellt werden:

Fall 1: 28 Jahre, mit Adelphan behandelte H-Gestose. Geburtseinleitung mit Prostaglandin F-2alpha in der 40.Wo. Dosierung: 5,0 µg/Min.

Fall 2: 25 Jahre, mit Adelphan behandelte H-Gestose, abgestorbene Gravidität. Einleitung in der 40. Woche. Dosierung: 7,5 µg/Min.

Fall 3: 27 Jahre, mit Briserin behandelte H-Gestose. Vierter erfolgloser Einleitungsversuch in der 41. Woche. Dosierung: 10,0 µg/min.

Wie aus Abb. 4 hervorgeht sind die Veränderungen des Plasma - c-AMP im Fall 3, bei welchem der Einleitungsversuch erfolglos blieb im Vergleich zu den beiden anderen Fällen geringer ausgeprägt.

3.2. C-AMP und Cortisol im Fruchtwasser am Termin.

3.2.1. C-AMP und Cortisol im Fruchtwasser (FW) bei regelrechtem Schwangerschafts und Geburtsverlauf.

Im FW von 9 Probandinnen, deren Schwangerschaftsverlauf und Partus keine Pathologica aufwies, wurde c-AMP und Cortisol bestimmt. C-AMP(FW) betrug bei dieser Gruppe 27,1 ± 2,4 pmol/ml, Cortisol(FW) 196 ± 12 ng/ml.
In dieser Kontrollgruppe waren bis auf einen Fall alle Feten weiblichen Geschlechts. Die Geburt erfolgte spontan in der 40. SSW.
Fetales Geschlecht und Alter der Mutter haben nach W.Y. Ling et al.(1973) keinen Einfluß auf die c-AMP-Werte im Fruchtwasser und wurden dementsprechend in der vorliegenden Untersuchung bei der Auswahl der Probandinnen nicht weiter berücksichtigt.

3.2.2. C-AMP und Cortisol im Fruchtwasser nach Geburtseinleitung mit Oxytocin.

Nach Syntocinonapplikation lag c-AMP(FW) mit 18,0 ± 4,2 pmol/ml signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe (n=6; $p \leqq 0.025$). Cortisol(FW) zeigte mit einer mittleren Konzentration von 166 ± 28 ng/ml ebenfalls eine Tendenz zu niedrigeren Konzentrationen. Oxytocin wurde bereits 2,5 - 6,5 Stunden vor der Amniotomie appliziert. Alle Patientinnen hatten zum Zeitpunkt der Amniotomie mindestens 3 VE Syntocinon erhalten. In keinem der untersuchten Fälle lag eine Überdosierung vor, welche zu Störungen der fetalen und/oder placentaren Zirkulation geführt haben könnte. Bei 3 Patientinnen war Syntocinon bei äußerst geringer, bei 3 wegen vollkommen fehlender spontaner Wehenaktivität gegeben worden.
Die niedrigsten von uns beobachteten Werte für c-AMP(FW) wurden bei 2 Fällen gefunden, bei denen ein Rückgang der Oestriolausscheidung im 24-Stundenurin der Mutter zu verzeichnen war. Hier betrugen die c-AMP(FW)- Konzentrationen nur 11,1 ± 2,1 pmol/ml ($\bar{x}$ ± SD).

3.2.3. Korrelation zwischen c-AMP, Cortisol, E_1, E_2 E_3extr. und E_3dir. im Fruchtwasser.

Bei 10 Patientinnen wurden außer c-AMP und Cortisol zusätzlich die Steroide E_1, E_2, E_3extr. und E_3dir. im Fruchtwasser bestimmt. Für die Auswahl zur Steroidbestimmung lagen keine besonderen Kriterien vor. Sie erfolgte zufällig, ohne daß jedoch randomisiert worden ist. 6 der Patientinnen gehörten der unter 3.2.1. angeführten Kontrollgruppe an, 2 lagen mit ihrem c-AMP(FW)-Wert oberhalb des von uns an der Kontrollgruppe ermittelten Konfidenzintervalls ($\alpha \leqq$ o.o5 $\leqq$ 95%) für c-AMP(FW) : > 65 pmol/ml. Die restlichen 2 Patientinnen hatten Syntocinon zur Geburtseinleitung bei mangelhafter spontaner Wehenaktivität erhalten.
E_3extr. korrelierte positiv mit c-AMP(FW) (Abb.5): $r = +0{,}7824$, $2p \leqq$ o.o1. Der Mittelwert des E_3extr. betrug 15,1 $\pm$ 2,4 ng/ml.
Auch die Korrelation zwischen E_3dir. und c-AMP(FW) fiel signifikant aus: $r = +0{,}7544$, $2p \leqq$ o.o5.
Der Mittelwert des E_3dir. betrug 173 $\pm$ 25 ng/ml.
Für E_1 bestimmten wir einen Wert von 2,0 $\pm$ 0,14 ng/ml.
Eine signifikante Korrelation zwischen c-AMP(FW) und dem im FW vorhandenen E_1 konnte nicht festgestellt werden ($r = +0{,}159$).
Eine nicht signifikante Korrelation wurde auch zwischen E_2 und c-AMP(FW) beobachtet: $r = 0{,}458$, $2p \leqq$ o.1.
Für E_2 bestimmten wir einen Wert von 0,9 $\pm$ 0,o1 ng/ml.

Eine Korrelation zwischen c-AMP und Cortisol mußte bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0{,}314$ abgelehnt werden ($2p > o.1$).

3.2.4. Zusammenhang zwischen Geburtsgewicht und dem c-AMP(FW) (Abb. 6).

Bei dem unter 3.2.3. aufgeführten Kollektiv wurde zusätzlich untersucht ob c-AMP(FW) und Geburtsgewicht miteinander korrelieren. Es fand sich eine direkte Proportionalität: $r = +0{,}7438$, $2p \leqq$ o.o1.

3.2.5. Zusammenhang zwischen Placentagewicht und dem am Termin im FW vorhandenen c-AMP (Abb.7).

Bei 8 Probandinnen deren Placentae zumindest keine makroskopisch sichtbareb Veränderungen, wie z.B. Infarkte aufwiesen, und bei denen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf komplikationslos waren, wurde zwischen Placentagewicht und c-AMP(FW) mit $r = +0{,}815$ eine signifikante Korrelation festgestellt ($2p \leqq 0{,}05$).

3.2.6. Einfluß des c-AMP(MVB) und Cortisol(MVB) auf die Konzentration dieser Parameter im FW.

Zusätzlich zur Bestimmung des c-AMP(FW) und Cort.(FW) wurde bei 11 Patientinnen Cortisol und bei 10 Patientinnen c-AMP im mütterlichen Venenblut (MVB) bestimmt. Bei dieser Gruppe lag der c-AMP(FW)-Wert bei $25{,}5 \pm 2{,}3$ pmol/ml, der c-AMP(MVB)-Wert betrug $18{,}6 \pm 1{,}9$ pmol/ml. Die in den verschiedenen Kompartimenten bestimmten c-AMP - Werte unterschieden sich signifikant ($p \leqq 0{,}025$).
Cortisol(MVB) lag mit 734 ± 90 ng/ml deutlich über dem im FW ermittelten Wert (185 ± 13 ng/ml). Eine Korrelation der Cortisolkonzentrationen beider Kompartimente konnte von uns nicht festgestellt werden: $r = -0{,}3335$; $2p > 0{,}1$.
Auch die c-AMP-Werte beider Kompartimente zeigten keine Korrelation: $r = +0{,}074$; $2p > 0{,}1$.
Das im mütterlichen Venenblut zirkulierende Cortisol und das im FW vorhandene c-AMP korrelierten nicht signifikant: $r = +0{,}600$; $2p > 0{,}05$.

3.3. C-AMP und Cortisol während des Geburtsverlaufes im MVB.

3.3.1. C-AMP und Cortisol im MVB gegen Ende der Schwangerschaft, während der Eröffnungsperiode, der Austreibungsperiode und post partum.

Abb. 8: In der 37-40ten SSW fanden wir im MVB c-AMP-Konzentrationen von 15,0 ± 1,6 pmol/ml, Cortisol lag bei 213 ± 14 ng/ml. Während der Eröffnungsperiode stieg Cortisol im MVB signifikant auf 595 ± 65 ng/ml an ($p \leqq 0.01$), während der Anstieg des c-AMP(MVB) nicht signifikant ist ($p > 0.05$). Während der Austreibungsperiode wurden im Vergleich zur Eröffnungsperiode mit 25,1 ± 3,3 pmol/ml signifikant höhere c-AMP-Werte gefunden ($p \leqq 0.025$), Cortisol stieg weiter an auf 690 ± 65 ng/ml. In den 2-15 Min. post partum entnommenen MVB-Proben betrug die c-AMP-Konzentration 48,5 ± 6,7 pmol/ml, die Cortisolkonzentration 743 ± 61 ng/ml. Wie aus Abb. 8 ersichtlich wird nehmen beide Parameter während des Geburtsverlaufes kontinuierlich zu.

Bei 12 Patientinnen wurden die antepartal ermittelten c-AMP-Werte mit den postpartal gefundenen Werten verglichen, ohne daß berücksichtigt wurde, ob die antepartal entnommenen Proben aus der Austreibungs- oder Eröffnungsperiode stammen. Mit Hilfe des gepaarten t-Testes wurde die Signifikanz der Konzentrationsänderung geprüft. In gleicher Weise wurden auch die von uns bestimmten Cortisolkonzentrationen einander vergleichend gegenübergestellt (Abb. 9, 10).

C-AMP stieg von 20,1 ± 1,7pmol/ml auf 48,5 ± 6,7 pmol pro ml ($p \leqq 0.025$), Cortisol von 457 ± 83 ng/ml auf 743 ± 61 ng/ml an.

Eine signifikante Korrelation zwischen c-AMP und Cortisol konnte in der antepartalen Phase nicht nachgewiesen werden: $r = +0{,}1149$; $2p > 0.1$. Hingegen korrelierten die Veränderungen des Plasma-c-AMP im Beobachtungszeitraum $t_{ap} + t_{pp}$ signifikant mit den postpartal er-

mittelten Cortisolkonzentrationen:

$$\frac{[\text{c-AMP}]_{pp} - [\text{c-AMP}]_{ap}}{t_{ap} + t_{pp}} \sim [\text{Cort.}]_{pp}$$

Der Korrelationskoeffizient betrug r = +0,8503; $2p \leq 0.1$. Außerdem korrelierten die im Beobachtungszeitraum $t_{ap}+t_{pp}$ in einem ml Plasma vorhandenen c-AMP- und Cortisolmengen signifikant miteinander (Abb. 11).

Vereinfachend wurde ein linearer Anstieg beider Parameter angenommen, so daß sich das Integral:

$$\int_0^{t_{ap}+t_{pp}} [X]\,dt$$

für $[X]$ sind die C-AMP und Cortisolkonzentrationen einzusetzen, nach

$$\frac{\Delta X \cdot (t_{ap}+t_{pp})}{2} + [X]_{ap} \cdot (t_{ap}+t_{pp})$$ berechnen läßt.

Die Korrelation zwischen den auf diese Weise bestimmten Integralen ist signifikant:

$$\int_0^{t_{ap}+t_{pp}} [\text{C-AMP}]\,dt \sim \int_0^{t_{ap}+t_{pp}} [\text{Cort.}]\,dt$$

r = + 0,8904; $2p \leq 0.01$. Vergl. Abb. 11.

3.3.2. Korrelation zwischen Plasmaprolaktin und c-AMP in der postpartalen Phase.

In 2-15 Min. nach dem Partus entnommenen Plasmaproben (MVB) fand sich eine mittlere Prolaktinkonzentration von 212 ± 28 ng/ml (n=14). C-AMP und Prolaktin korrelierten bei dieser Gruppe signifikant: r = +0,7167; $2p \leq 0.01$.

3.3.3. Beziehung zwischen c-AMP und Cort. im MVB in der postpartalen Phase.

Die Beziehung der c-AMP- und Cortisolkonzentrationen in der Postpartalphase läßt sich mit der Regressionsgerade $y = 1163,3 - 8,3x$ beschreiben. C-AMP wurde als unabhängige Variable, Cortisol als abhängige Variable

gewählt. Der Korrelationskoeffizent beider Parameter betrug r = -0,7192 und war signifikant ($2p \leqq 0.05$).

3.3.4. Zeitabhängige Konzentrationsschwankungen des c-AMP und Cortisol in der postpartalen Phase.

Schließlich wurde c-AMP(MVB) und Cort.(MVB) in der postpartalen Phase auf zeitabhängige Konzentrationsschwankungen untersucht. Das Probenmaterial war in einem Zeitraum von 2-25 Min. post partum gewonnen worden. Für c-AMP konnte postpartal ein exponentieller Abfall der Plasmakonzentrationen durch die signifikante Korrelation von ln [c-AMP] und der nach dem Partus verstrichenen Zeit t_{pp} verifiziert werden: r = -0,732, $2p \leqq 0.05$; n=10.
Die Cortisolkonzentrationen im MVB stiegen jedoch nach dem Partus weiter an: ln [Cort.] und t_{pp} korrelierten signifikant (r = +0,655, $2p \leqq 0.05$; n=12). Nimmt man an, daß der Cortisolanstieg von der bereits vor dem Partus vorhandenen Plasmacortisolkonzentration abhängig ist - in der Tat korrelierte die Änderung der Cortisolplasmaspiegel im Zeitraum $t_{ap}+t_{pp}$ mit den antepartal gemessenen Cortisolkonzentrationen $[Cort.]_{ap}$ - so läßt sich die Zeitabhängigkeit des Cortisols in der Postpartalphase durch die Differentialgleichung

$$1)\ \frac{dx}{dt} = k_1 (x_o - x)$$

skizzieren.

Hierbei steht x für die jeweiligen Cortisolkonzentrationen zum Zeitpunkt t_{pp}, x_o für die max. erreichbare Cortisolkonzentration wenn $t \to \infty$, k_1 ist die Konstante, welche die Steilheit des Cortisolanstiegs bestimmt.

Für die Zeitabhängigkeit der c-AMP-Konzentrationen gilt

$$2)\ \frac{dy}{dt} = - k_2 y$$

In Gleichung 2) steht y für die c-AMP-Konzentrationen zum Zeitpunkt t_{pp}, k_2 gibt Aufschluß über die Eliminationsgeschwindigkeit des c-AMP.

Die Lösungen beider Gleichungen ergeben Exponentialfunktionen. Da c-AMP und Cortisol in gleichen Proben gemessen wurden, d.h. in Plasma, welches zu identischen Zeitpunkten der Postpartalphase gewonnen wurde, können Gleichung 1) und 2) nach t aufgelöst und gleichgesetzt werden. Man kann die Beziehung beider Parameter durch

$$3)\quad \ln\left(1 - \frac{x}{x_o}\right) = \frac{k_1}{k_2} \ln \frac{y}{y_o}$$

oder umgeformt

$$4)\quad y = y_o \left(1 - \frac{x}{x_o}\right)^{\frac{k_2}{k_1}}$$

charakterisieren.
Aus Gleichung 4) kann ersehen werden, daß die Beziehung zwischen c-AMP und Cortisol nicht linear ist, sondern den Charakter einer Potenzfunftion trägt. Gleichung 3) ist die lineare Transformation der Glei Gleichung 4). Prüft man nun die lineare Regression zwischen ln c-AMP und ln Cort. so erhält man einen Korrelationskoeffizienten von r = -0,828, $2p \leq o.o1$ (Abb. 12). Berücksichtigt man die Zeitabhängigkeit des c-AMP und Cortisol in der Postpartalphase nicht, so erhält man bei Gegenüberstellung beider Parameter r = -0,7192, $2p \leq o.o5$; n=10. Die beiden Korrelationskoeffizienten unterscheiden sich nicht signifikant ($p > o.o5$), so daß die arithmetische Gegenüberstellung beider Parameter als hinreichend genaues Näherungsverfahren angesehen werden kann. Bedeutung erhält die in Gleichung 4) dargelegte Beziehung dann, wenn an zwei Kollektiven der Regressionskoeffizient verglichen wird. Gewinnt man Plasma zweier oder mehrerer zu untersuchender Gruppen in unterschiedlichen Zeitpunkten der Postpartalphase, so können allein durch die unterschiedlichen Probeentnahmezeiten signifikante Unterschiede der Regressionskoeffizienten

hervorgerufen werden. Bei der Darstellung der am Syntocinonkollektiv gewonnenen Ergebnisse wird darauf nochmals eingegangen.

3.3.5. Einfluß von Oxytocin- und Pethidingaben auf die in der Postpartalphase im MVB bestimmten c-AMP, Cortisol und Prolaktinspiegel.

In Tab. 6 und 7 sind die Veränderungen des c-AMP und Cortisols unter Oxytocin und kombinierter Oxytocin/Pethidingabe während der Eröffnungsperiode und der Postpartalphase den bei der Kontrollgruppe ermittelten Werten vergleichend gegenübergestellt. Bei 19 Patientinnen wurde außerdem noch Prolaktin im MVB bestimmt.
Unter Oxytocin lagen die c-AMP-Werte in der Eröffnungsperiode und post partum signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (EP: $p \leqq 0.025$; PP: $p \leqq 0.01$). Bei alleiniger Oxytocingabe zeigte Cortisol während der EP verglichen mit der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede, jedoch lag es bei kombinierter Oxytocin/Pethidingabe signifikant niedriger ($p \leqq 0.05$). Auch in der PP lagen die c-AMP- Werte unter Oxytocin signifikant höher als diejenigen der Kontrollgruppe ($p \leqq 0.01$), während die zusätzliche Gabe von Pethidin zu niedrigeren c-AMP-Werten führte ($p \leqq 0.05$). Ebenso lag Prolaktin bei Pethidingabe signifikant niedriger ($p \leqq 0.05$).
Zwischen c-AMP und Cortisol konnte auch bei Patientinnen, die Oxytocin erhielten, eine signifikante negative Korrelation beider Parameter nachgewiesen werden: $r = -0{,}7982$, $2p \leqq 0.05$.
Wie bereits unter 3.3.3. dargelegt konnte die Regression zwischen c-AMP und Cortisol in der PP bei der Kontrollgruppe durch die Gleichung $y = 1163 - 8{,}3x$ dargestellt werden. Beim Syntocinon-(Oxytocin)-Kollektiv ergab sich $y = 2107 - 26{,}3x$. Abb. 13 läßt erkennen, daß der

bei Oxytocingabe gefundene höhere c-AMP-Wert nicht mit einer Erhöhung der Cortisolplasmaspiegel einhergeht. An den Regressionsgeraden werden für die bei beiden Gruppen ermittelten c-AMP-Mittelwerte identische Cortisolkonzentrationen extrapoliert.

Wie bereits dargelegt (3.3.4.) findet man in der Postpartalphase eine zeitabhängige Zunahme der Cortisolwerte, während die c-AMP-Konzentrationen absinken. Wegen dieses Sachverhaltes kann die Beziehung zwischen Cortisol und c-AMP nicht einen rein linearen Charakter haben, sondern folgt den Gesetzmäßigkeiten der Exponentialgleichung 4). Vergleiche hierzu 3.3.4. Es ist demnach zu erwarten, daß auch dann signifikant unterschiedliche Regressionskoeffizienten gefunden werden, wenn die Plasmaproben zweier zu untersuchender Gruppen zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Postpartalphase gewonnen werden. Hohe C-AMP-Konzentrationen ließen sich demzufolge durch eine zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführte Probenentnahme erklären.

Um einen derartigen Fehler auszuschließen wurde mit Hilfe eines parameterfreien Testes (Mann-Whithney) der Nachweis geführt, daß die beiden untersuchten Gruppen (Kontrollgruppe, Syntocinongruppe) hinsichtlich der Probenentnahmezeit derselben Grundgesamtheit angehören ($p > 0.05$).

3.3.6. Zeitabhängige Konzentrationsänderungen der Oestrogene und des Progesterons in der PP. Korrelation dieser Parameter mit c-AMP(MVB).

In den post partum gewonnenen Plasmaproben (MVB, 2-15 Min. post partum) wurden zusätzlich zu c-AMP und Cortisol E_1, E_2, E_3extr., E_3dir. und Progesteron bestimmt. Wie bereits dargelegt, konnten für c-AMP und Cortisol zeitabhängige Konzentrationsschwankungen nachgewiesen werden. Deswegen wurde geprüft, ob dies auch für die Steroide zutrifft. Ferner wurde untersucht

ob Korrelationen zwischen c-AMP und einem der genannten Steroide bestehen. Die Ergebnisse sind in Tab. 8 kurz zusammengefaßt: Die Plasmakonzentrationen des E_3dir. und des Progesterons nahmen post partum ab. Zwischen Progesteron und c-AMP konnte eine positive Korrelation nachgewiesen werden, während c-AMP nicht mit den Oestrogenen korrelierte.

3.3.7. Einfluß von Oxytocin auf die Oestrogen- und Progesteronwerte im MVB. Vergleich klinischer Daten und des E_2/Prog.-Quotienten bei Oxytocingabe und Kontrollgruppe.

Die unter Oxytocingabe beobachteten höheren c-AMP-Werte sind nicht begleitet von signifikanten Veränderungen der Oestrogen- und Progesteronspiegel. Patientinnen, die Oxytocin zur Geburtseinleitung erhielten hatten eine deutlich verlängerte Austreibungsperiode ($p \leq$ o.o25), eine im Schnitt längere Geburtsdauer und einen niedrigeren E_2/Prog.-Quotienten. In Tab. 9 sind die Ergebnisse dieser Untersuchung den Resultaten der Kontrollgruppe vergleichend gegenübergestellt.

3.4. C-AMP, Cortisol, Oestrogene und Progesteron im Nabelschnurmischblut (NSMB).

C-AMP, Cort., Oestrogene (E_1, E_2, E_3extr., E_3dir.) und Progesteron wurden im NSMB von 8 Fällen mit normalen Schwangerschafts- und Geburtsverlauf und in 8 Fällen, deren Geburt mit Oxytocin eingeleitet wurde, gemessen und die Ergebnisse in Tab. 10 aufgelistet. Bei OTC-Gabe konnten gegenüber der Kontrollgruppe höhere c-AMP- und Cortisolwerte festgestellt werden, während die Oestrogene und das Progesteron keine signifikanten Veränderungen aufwiesen. Eine Korrelation zwischen c-AMP und einem der untersuchten Steroide konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 11).

Der Einfluß des fetalen Stresses sub partu auf die im NSMB gemessenen c-AMP-Konzentrationen kommt in der negativen Korrelation zwischen c-AMP(NSMB) und dem Nabelschnurblut-pH-Wert zum Ausdruck (Tab. 11). Die höheren c-AMP-und Cortisolwerte unter Oxytocin sind durch ein ausgeprägteres Stressereignis bei dieser Gruppe zu interpretieren, wie es die im Vergleich zur Kontrollgruppe vorhandene Tendenz zu niedrigeren pH-Werten, die längere Dauer der AP und das signifikant höhere Geburtsgewicht bei dieser Gruppe nahelegt.
Zwischen c-AMP(NSMB) und dem c-AMP(MVB) konnte keine Korrelation festgestellt werden: $r = +0{,}189$, $2p > 0.1$; $n=22$. Cort.(NSMB) und Cort.(MVB) korrellierten jedoch hochsignifikant: $r = +0{,}711$, $n=27$; $2p \leqq 0.01$.

3.5. ABBILDUNGEN UND TABELLEN

3.5.1. Abbildungen 1 - 15

Abb. 1 : C-AMP im MVB bei unkompliziertem Schwangerschaftsverlauf.
($\bar{x} \pm$ SD)
Darstellung zeitabhängiger Konzentrationsschwankungen des c-AMP.

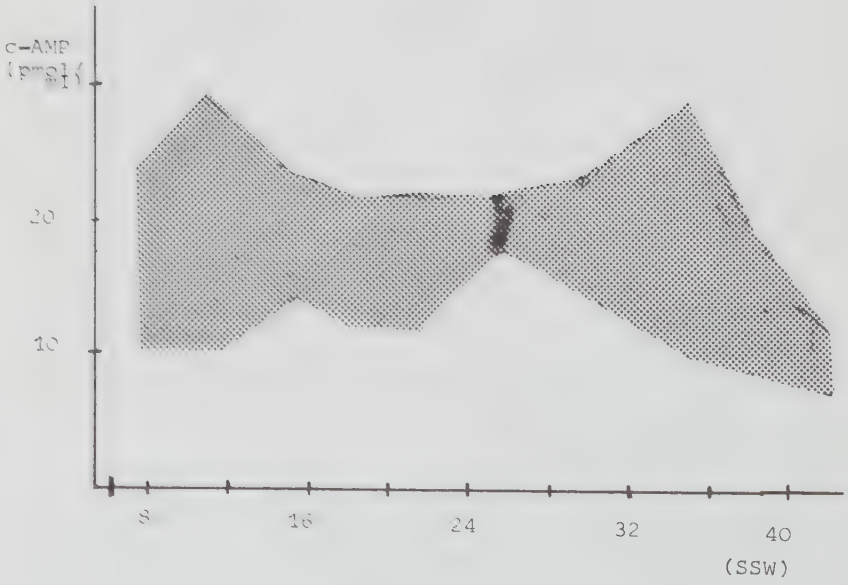
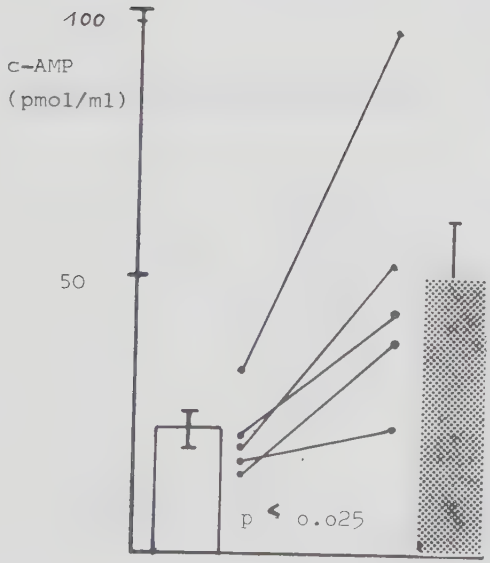


Abb. 2 : Plasma-c-AMP vor □ und während ▩ intravenöser Applikation von Fenoterolhydrobromid (Partusisten).

Der Anstieg von 21,1 ± 3,4 pmol/ml auf 51,6 ± 12,4 pmol/ml ist signifikant ($p \leq 0.025$).



Die korrepondierenden c-AMP-Werte sind durch Linien miteinander verbunden. Die Striche anden Säulen geben den SEM an.

Abb. 3 :

C-AMP, T_3 und T_4 im Plasma Schwangerer während und kurz nach T_3/T_4-Substitution.

(Die dick ausgezogenen Balken am linken Bildrand geben den Normbereich für T_3 und T_4 an).

Unter T_3/T_4-Gabe:

T_3 167±25 ng/100ml

T_4 6.0±0.9µg/100ml

AMP 14.0±1.5pmol/ml

Nach Absetzen von T_3 und T_4:

T_3 115± 10 ng/100ml

T_4 4.8±0.6 µg/100ml

AMP 38.2±6.9pmol/ml

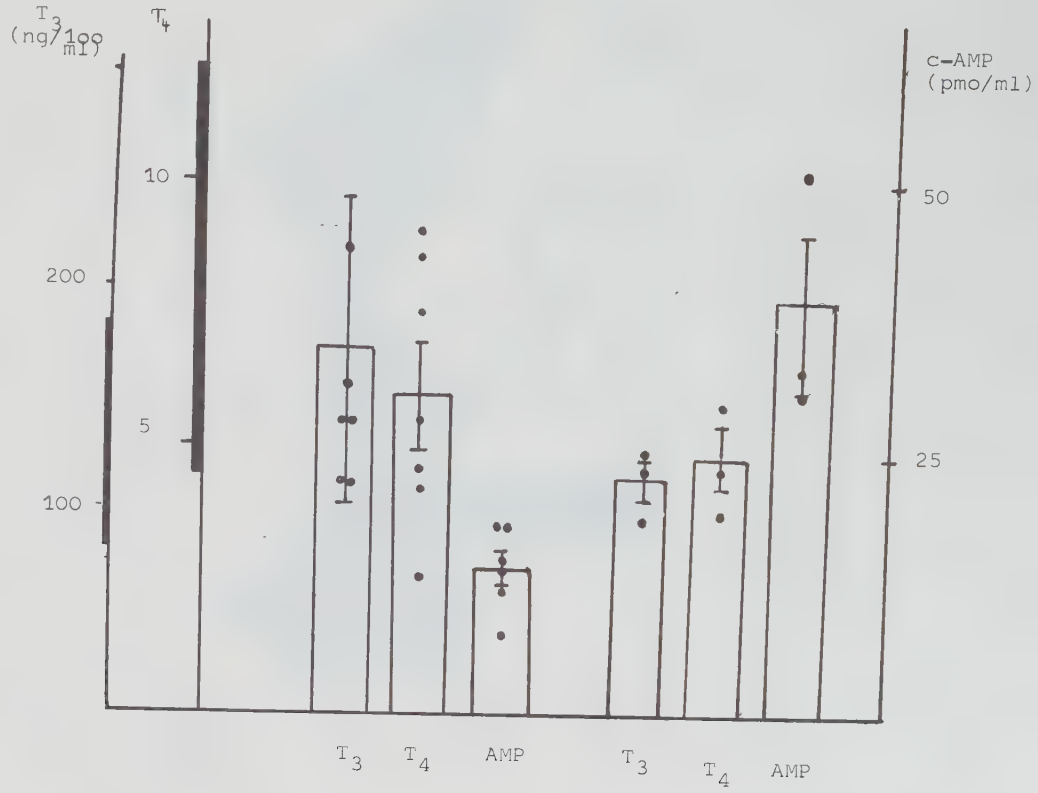


Abb. 4 : Veränderungen der Plasma-c-AMP-Konzentration unter intravenöser Applikation von Prostaglandin F-2alpha dargestellt an 3 Fällen.
Eingehendere Beschreibung siehe 3.1.7.

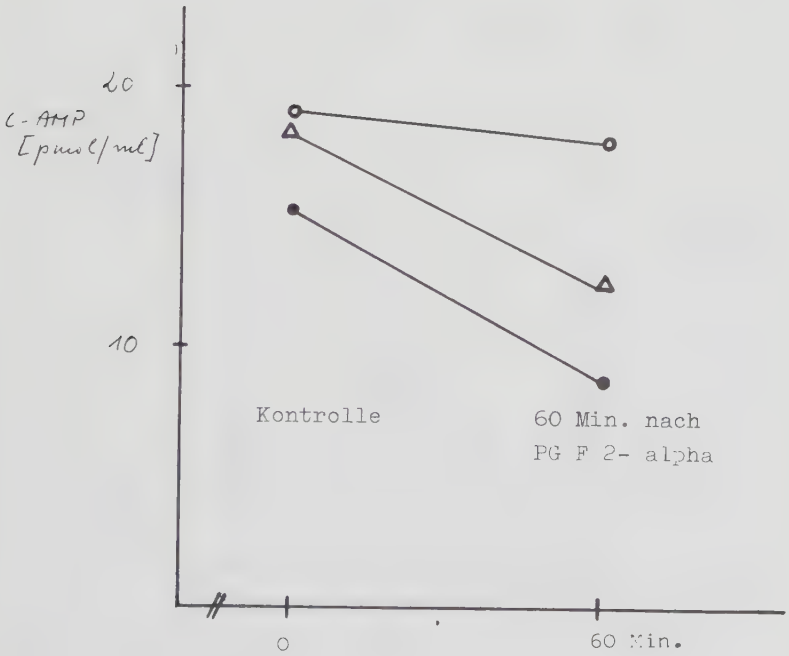
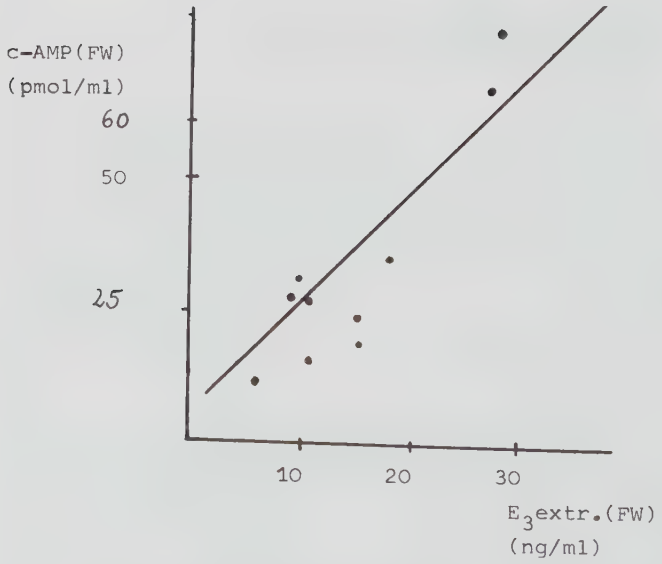


Abb. 5 : Lineare Regression zwischen c-AMP und E_3 extr. im Fruchtwasser.

Gleichung der Regressionsgeraden:

$y = 5,2 + 2,01\ x$

C-AMP als abhängige Variable gewählt.



Korrelationskoeffizient :

$r = 0,7824$

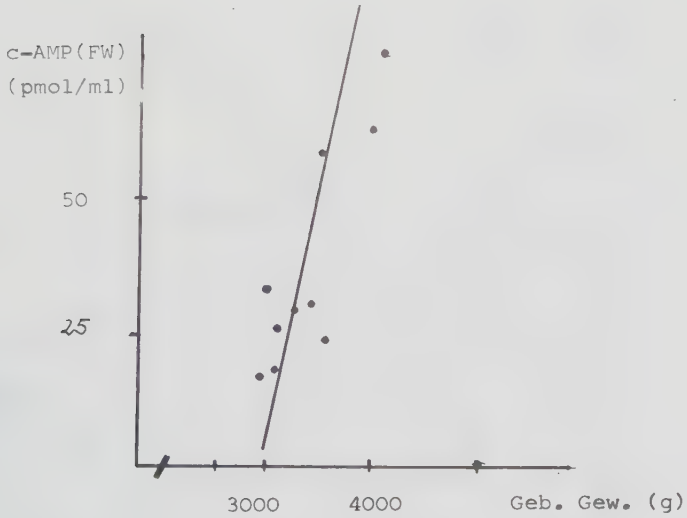
$2p \leqq 0.01$

Abb. 6 : Lineare Regression zwischen c-AMP(FW) und Geburtsgewicht.

Gleichung der Regressionsgeraden :

$y = 0{,}1\ x - 292{,}3$

C-AMP als abhängige Variable gewählt.



Korrelationskoeffizient :

$r = 0{,}748$

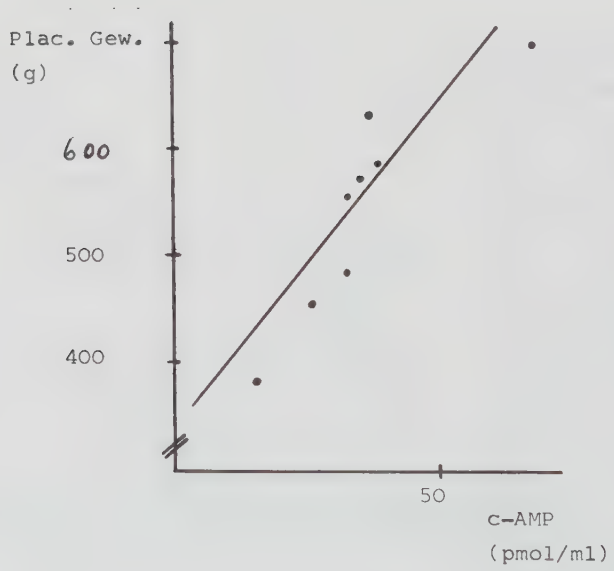
$2p \leq 0.01$

Abb. 7 : Lineare Regression zwischen c-AMP(FW) und Placentagewicht.

Gleichung der Regressionsgeraden :

$y = 297{,}8 + 7{,}1\ x$

Placentagewicht als abhängige Variable gewählt.



Korrelationskoeffizient :

$r = 0{,}8152$

$2p \leq 0.05$

Abb. 8 :
C-AMP und Cortisol während
des Geburtsverlaufes im MVB.

37-40. SSW :
c-AMP 15,0 ± 1,6; n=16
Cort. 214 ± 14; n= 5

Eröffnungsperiode (EP):
c-AMP 17,9 ± 2,9; n= 4
Cort. 595 ± 65; n= 4
AMP(40.SSW)/EP: p = o.o5
Cort(40.SSW)/EP: p ≦ o.o1

Austreibungsperiode (AP):
c-AMP 25,1 ± 3,3; n= 5
Cort. 690 ± 65; n= 5
c-AMP(EP)/AP : p ≦ o.o25
Cort.(EP)/AP : p > o.1

Post Partum (PP):
c-AMP 48,5 ± 6,7; n=12
Cort. 742 ± 65 ; n=12
c-AMP(AP)/PP : p ≦ o.o25
Cort.(AP)/PP : p > o.25

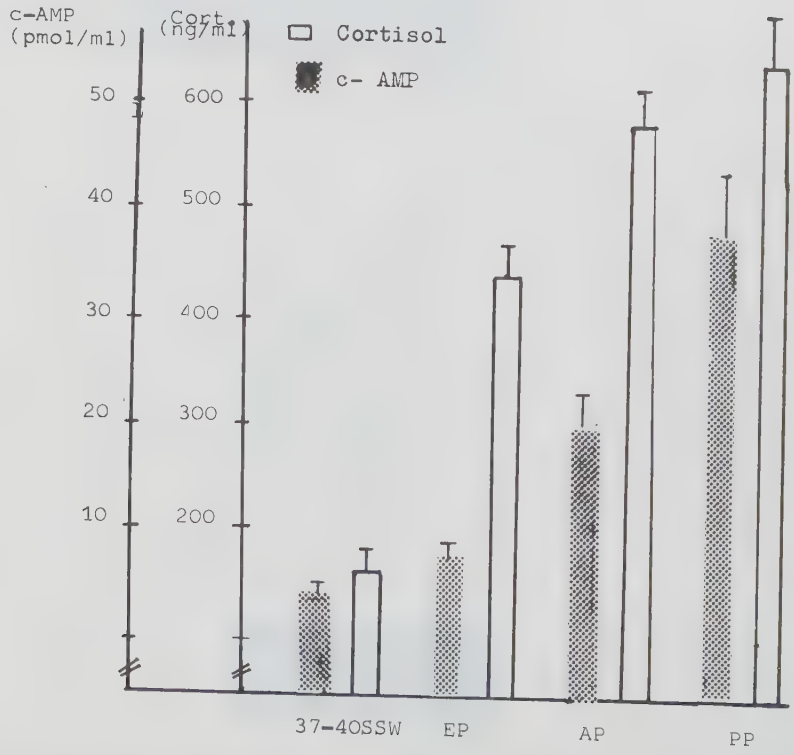
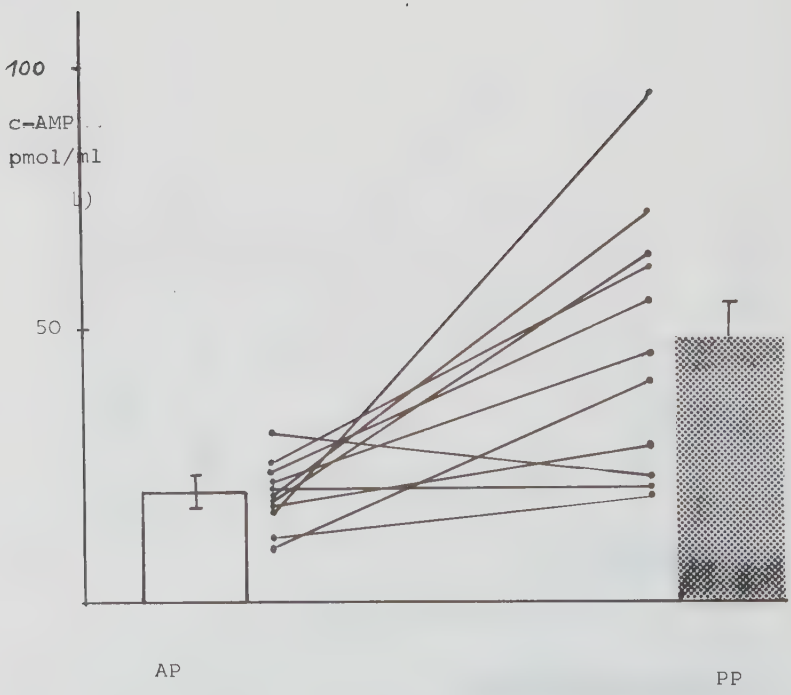
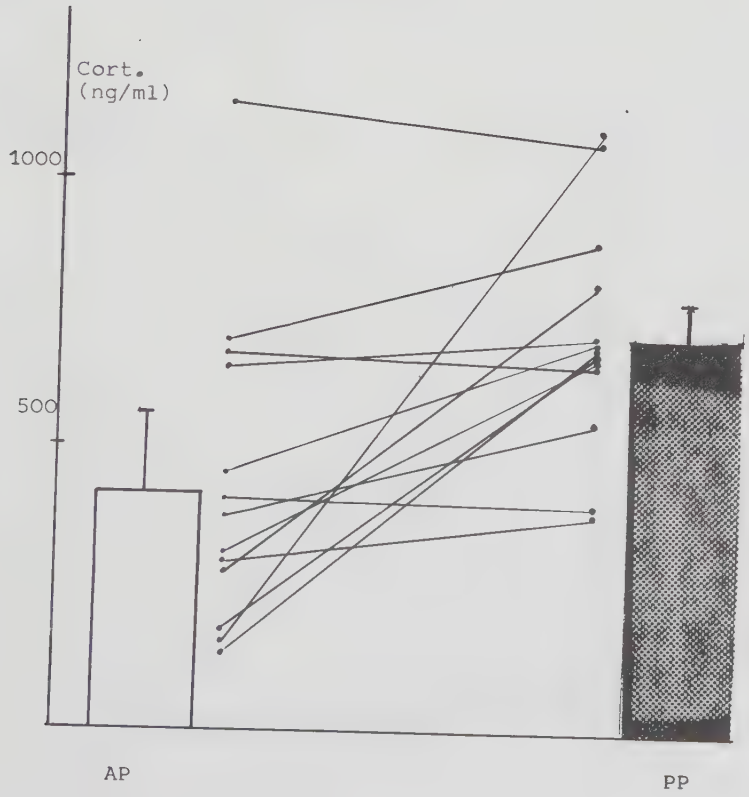


Abb. 9 : Gegenüberstellung der ante- und postpartal im MVB gemessenen c-AMP-Konzentrationen. Korrespondierende Einzelwerte sin durch mit Geraden verbundene Punkte dargestellt.



$p \leqq 0.025$

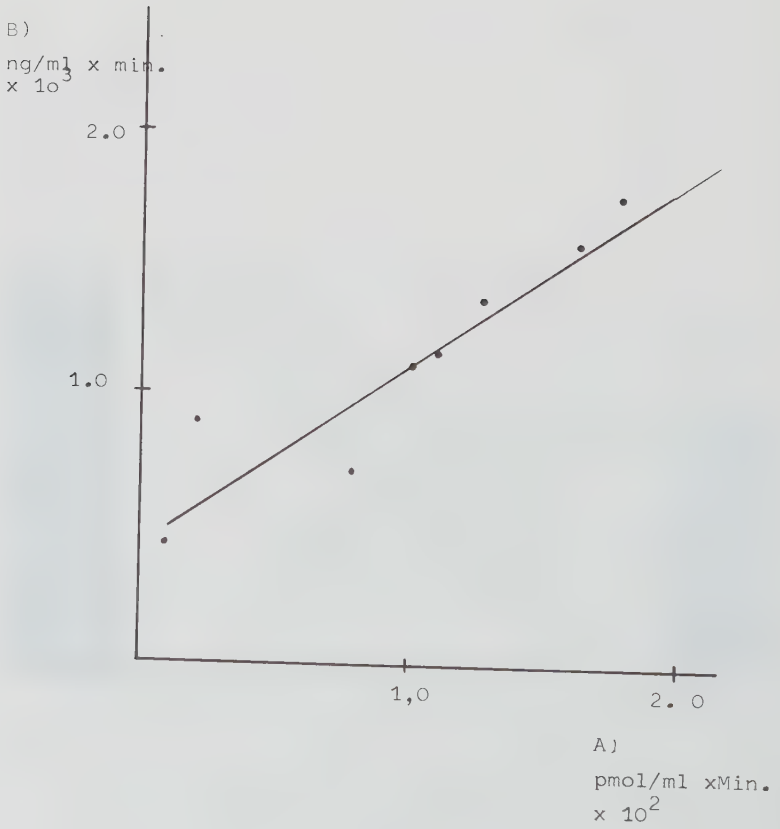
Abb. 10 : Gegenüberstellung der antepartal und postpartal im MVB gemessenen Cortisolkonzentrationen. Korrespondierende Einzelwerte sind durch mit Geraden verbundene Striche dargestellt.



$p \leqq 0.025$

Abb. 11 : Lineare Regression der im Beobachtungszeitraum $t_{ap}+t_{pp}$ im MVB vorhandenen c-AMP und Cortisolmengen.

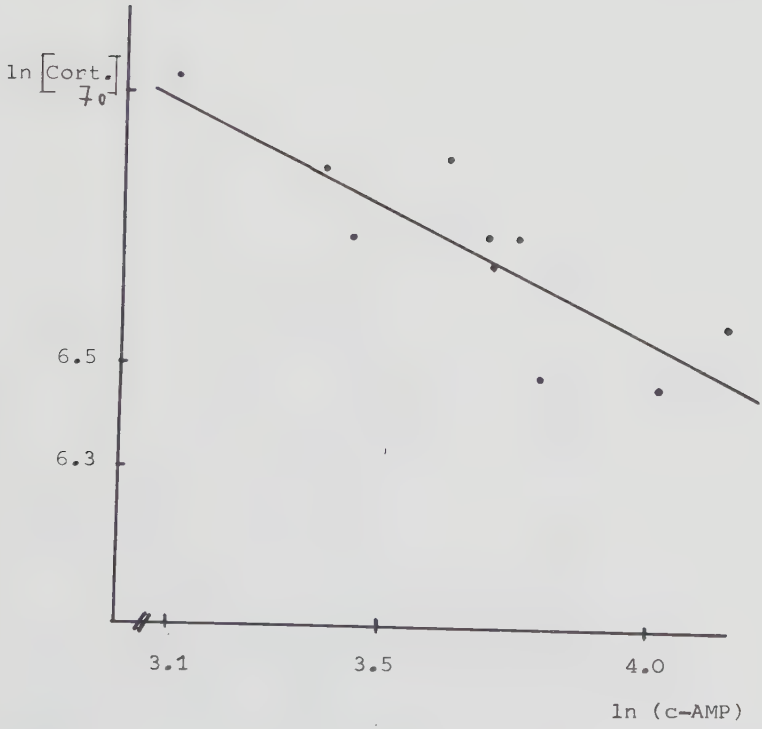
A) $\int_0^{t_{ap}+t_{pp}} [\text{c-AMP}]\, dt \sim$ B) $\int_0^{t_{ap}+t_{pp}} [\text{Cort.}]\, dt$



Korrelationskoeffizient:
$r = 0{,}8904$; $2p \leqq 0.01$

Gleichung der Regressionsgeraden:
$Y = 0.659\ x + 23{,}44$

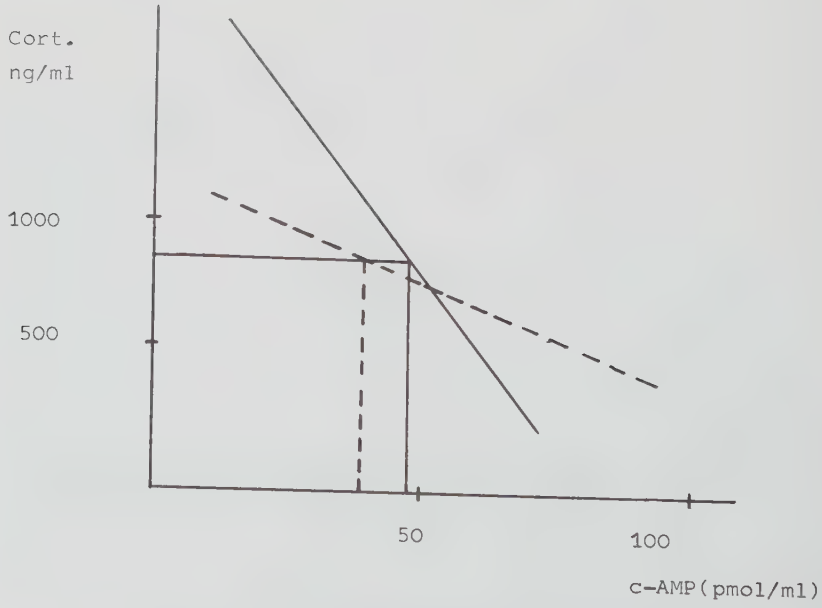
Abb. 12 : Lineare Regression zwischen $\ln [c\text{-AMP}]_{pp}$ und $\ln [Cort.]_{pp}$.



Korrelationskoeffizient:
$r = -0{,}828$; $2p \leqq 0.01$
Regressionsgerade
$y = 8{,}4 - 0{,}47\ x$

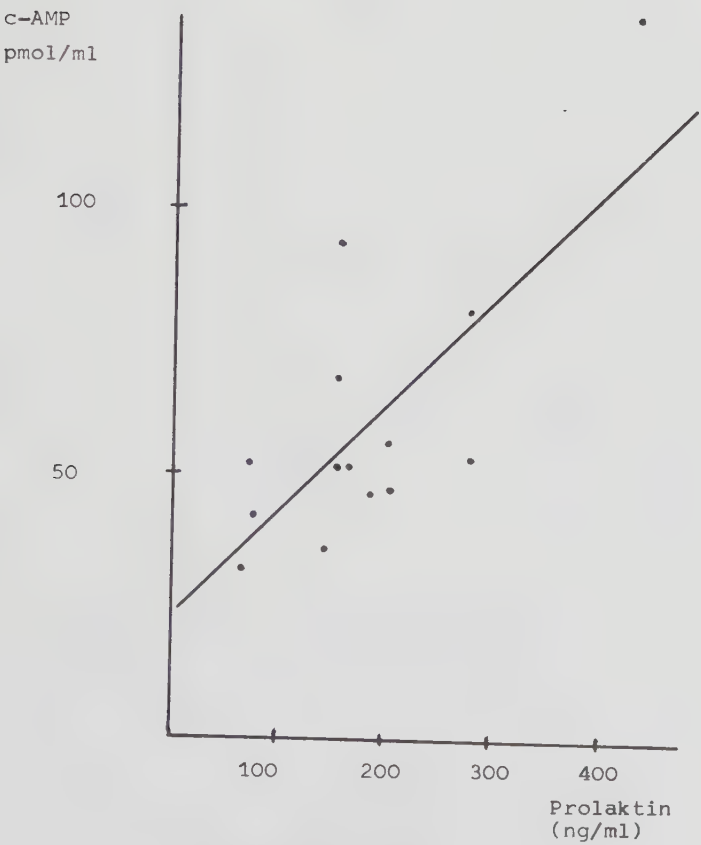
Abb. 13 : Regressionsgeraden zwischen c-AMP$_{pp}$ und Cort.$_{pp}$ im MVB bei Kontrollgruppe und intravenöser Oxytocinapplikation.

c-AMP als unabhängige Variable, Cort. als abhängige Variable gewählt. Die ermittelten Regressionskoeffizienten unterscheiden sich signifikant ($p \leq 0.05$).



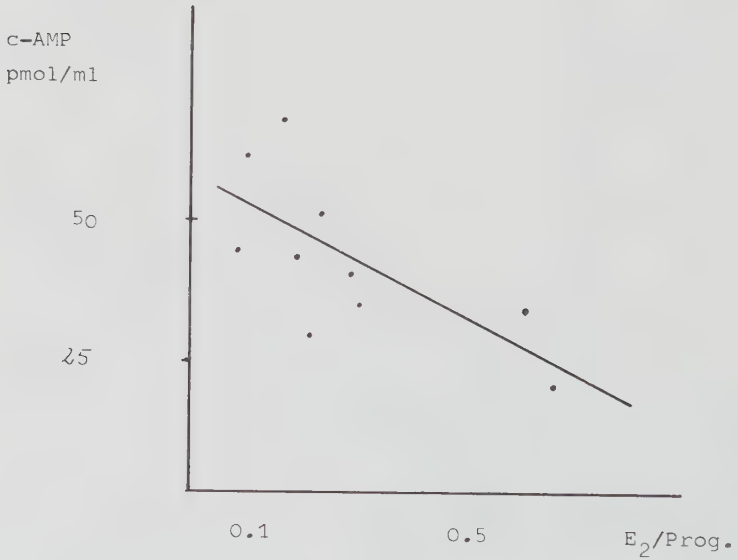
Kontrollgruppe gstrichelte Gerade
$y = 1163 - 8,3\ x$; $\bar{x} = 38,8$
OTC-Gruppe ausgezogene Gerade
$y = 2107 - 26,3\ x$; $\bar{x} = 47,9$

Abb. 14 : Lineare Regression zwischen c-AMP und Prolaktin im MVB.



Korrelationskoeffizient
$r = + 0,7167$; $2p \leq 0.01$
Gleichung der Regressionsgeraden
$y = 0,194\ x + 24,2$

Abb. 15 : Lineare Regression zwischen E_2-Prog.-Quotient und c-AMP im MVB (PP).



Korrelationskoeffizient:
$r = -0{,}6505$; $2p \leqq 0.05$
Gleichung der Regressionsgeraden
$y = 57{,}9 - 48{,}2\ x$

3.5.2. Tabellen 1 - 11

Tab. 1 : c-AMP und Cortisol im MVB während der Schwangerschaft.

Schwangerschafts-woche	c-AMP(MVB) $\bar{x} \pm$ SEM (pmol/ml)	n	Cort.(MVB) $\bar{x} \pm$ SEM (ng/ml)	n
7 - 8	18,7 ± 3,1	6	90 ± 3	2
9 - 12	21,1 ± 3,3	9	72	1
13 - 16	20,5 ± 1,8	8	75 ± 9	4
17 - 20	18,5 ± 1,7	11	148± 5	3
21 - 24	18,0 ± 1,7	9	129±13	4
25 - 28	20,7 ± 0,6	4	153±26	2
29 - 32	19,2 ± 1,7	7	138±19	2
33 - 36	19,5 ± 3,5	7	------	-
37 - 40	15,0 ± 1,6	13	213±14	5
über Termin	18,9 ± 0,8	4	------	-
7 - 40	18,9 ± 0,8	74		

Tab. 2 : C-AMP im MVB bei ABORTUS IMMINENS und FRÜHGEBURTSBESTREBUNGEN.

Diagnose	Zeitraum der Probenentnahme	c-AMP(MVB) $\bar{x} \pm$ SEM (pmol/ml)	c-AMP(MVB) $\bar{x} \pm$ SEM (Pmol/ml)	Signifikanz p
Abortus imm. kein Abort	12 - 28. SSW	15,5 ± 1,7 n = 5	20,1 ± 1,0 n = 42	$p \leq o.1$
Abortus imm. mit Abort	12 - 28. SSW	11,6 ± 2,4 n = 4	"	$p \leq o.o1$
Frühgeburts-bestrebungen	28 - 36. SSW	18,1 ± 2,8 n = 9	20,1 ± 1,8 n = 14	$p \leq o.2$

Tab. 3 : Plasma- C-AMP, Thrombocyten-c-AMP (c-AMP pmol/ml pro 10^9 Thrombocyten) und Plasmacortisol im MVB unter intravenöser Applikation von Fenoterol-hydrobromid (PARTUSISTEN).

	Probenentnahme (SSW)	Kontrolle $\bar{x} \pm$ SEM	n	Fenoterol $\bar{X} \pm$ SEM	n	Signifikanz p
Plasma-c-AMP (pmol/ml)	24 - 36 SSW	21,2 ± 1,3	23	48,2 ± 2,8	45	≤ o.ooo5
Thrombocyten-c-AMP	24 - 36 SSW	8,7 ± 1,6	17	9,1 ± 1,0	10	>o.35
Plasmacortisol	24 - 32 SSW	146 ± 9,5	6	210 ± 22	10	≤ o.o5

Tab. 4 : Plasma-c-AMP bei E-,H-Gestosen und unter Substitutionstherapie mit T_3/T_4 (NOVOTHYRAL).

	c-AMP (MVB) $\bar{x} \pm$ SEM	n	p
KONTROLLE	18,9 ± 0,9	74	
H-GESTOSE unbehandelt	30,5 ± 3,8	9	$p \leq 0.0005$
H-GESTOSE ADELPHAN	23,8 ± 4,4	5	$p > 0.1$
NOVOTHYRAL	14,0 ± 1,4	7	$p \leq 0.05$
NOVOTHYRAL abgesetzt	38,2 ± 6,9	3	$p \leq 0.0005$

Tab. 5 : Vergleich der von verschiedenen Autoren angegebenen c-AMP(FW)-Werte.

AUTOR	METHODE	c-AMP(FW) $\bar{x} \pm$ SEM	n	PROBENGEWINNUNG	SIGNIFIKANZ
1) W.Y. LING (1973)	A.F. GILMAN (1970)	17,8 ± 3,6	13	34-40 SSW Amniocentese, Sectiones	
2) BASIL HO YUEN (1976)	K.C. TOVEY (1974)	32,1 ± 9,7	13	35-42 SSW Amniocentese bei Sectio	2/1 : $p \leq 0.0005$ 2/4 : $p \leq 0.1$
3) DUDENHAUSEN (1976)	"	25,0	12	Amniocentesen max. 14 Tage ante partum	
4) R. GÖSER K. JASCHONEK	"	27,1 ± 7,3	9	FW-Gewinnung intra partum, 39-40 SSW	4/1 : $p \leq 0.005$ 4/2 : $p \leq 0.1$

Tab. 6 : C-AMP- und Cortisolplasmawerte im MVB während der Eröffnungsperiode (EP) unter Oxytocin (OTC)- und kombinierter Oxytocin-Pethidin (PTD)-Gabe. KG = Kontrollgruppe.

ERÖFFNUNGSPERIODE (EP)

	KONTROLLE	OTC	OTC/PTD
Plasma-c-AMP pmol/ml	17,9 ± 2,9 n = 4	30,2 ± 8,0 n = 3 p ≦ o.o25	17,2 ± 0,9 n = 3 p > o.o5
Plasmacortisol ng/ml	595 ± 65 n = 4	515 ± 131 n = 3 p > o.3	480 ± 6 n = 3 p ≦ o.o5

Die Signifikanzangaben beziehen sich auf den Vergleich zwischen Kontrollgruppe und der OTC- bzw. OTC/PTD-Gruppe.

Tab. 7 : C-AMP, Cortisol und Prolaktin im MVB während der Postpartalphase (PP) unter Oxytocin (OTC)- und kombinierter Oxytocin/ Pethidingabe (OTC/PTD). Vergleich mit der Kontrollgruppe (keine Medikation).

POSTPARTALPHASE (PP)

	KONTROLLE	OTC	OTC/PTD
Plasma-c-AMP pmol/ml	38,8 ± 2,2 n = 6	47,9 ± 2,3 n = 7 p ≦ o.o1	27,2 ± 4,7 n = 3 p ≦ o.o1
Plasmacortisol ng/ml	842 ± 51 n = 6	879 ± 90 n = 7 p > o.35	819 ± 156 n = 3 p > o.4
Plasmaprolaktin ng/ml	214 ± 28 n = 13	----------	133 ± 27 n = 6 p ≦ o.o5

Die Signifikanzangaben beziehen sich auf den Vergleich zwischen Kontrollgruppe und OTC- bzw. OTC/PTD-Gruppe.

Tab. 8 : Korrelation der c-AMP- und Steroidwerte mit der nach dem Partus verstrichenen Zeit : r (c-AMP/Steroide) t.
Korrelation der in der postpartalen Phase bestimmten Steroidkonzentrationen mit c-AMP : r (Steroide) $c\text{-}AMP_{pp}$.

	r (Steroide) t	n	2p	r(Steroide) c-AMP	2p
E_1	r = + 0,413	10	$2p > 0.1$	r = - 0,211	$2p > 0.1$
E_2	r = - 0,594	10	$2p > 0.05$	r = + 0,133	$2p > 0.1$
E_3 extr.	r = - 0,535	10	$2p > 0.1$	r = + 0,213	$2p > 0.1$
E_3 dir.	r = - 0,715	10	$2p \leq 0.05$	r = + 0,451	$2p > 0.1$
Prog.	r = - 0,715	10	$2p \leq 0.05$	r = + 0,680	$2p \leq 0.05$
Cort.	r = + 0,655	12	$2p \leq 0.05$	r = - 0,719	$2p \leq 0.05$
c-AMP	r = - 0,732	10	$2p \leq 0.05$	----------	--------
E_2/Prog.	----------	10	--------	r = - 0,650	$2p \leq 0.05$

Tab. 9 : C-AMP, Steroide im MVB der Postpartalphase bei Kontrollgruppe (ohne Medikation) und Patientinnen, die Oxytocin (OTC) erhalten hatten.

	KONTROLLE $\bar{x} \pm$ SEM	n	OTC-GRUPPE $\bar{x} \pm$ SEM	n	p t - TEST
E_1(ng/ml)	11,8 ± 1,5	10	10,4 ± 1,3	12	p > o.25
E_2(ng/ml)	15,3 ± 1,7	10	17,9 ± 1,2	12	p > o.1
E_3 extr. (ng/ml)	8,6 ± 0,9	10	9,9 ± 0,8	12	p > o.1
E_3 dir. (ng/ml)	50,2 ± 5,1	8	52,3 ± 5,2	11	p > o.4
Prog. (ng/ml)	73,0 ± 9,4	10	68,7 ± 6,0	5	p > o.35
E_2/ Prog.	0,3 ± 0,6	10	0,26 ± 0,03	5	--------
Cort. (ng/ml)	842 ± 51	6	879 ± 90	7	p > o.35
c-AMP (pmol/ml)	38,8 ± 2,2	6	47,9 ± 2,3	7	p ≦ o.o1
AP (Min.)	14,5 ± 2,9	11	30,5 ± 9,3	6	p ≦ o.o25
Geb.Dauer (Std.)	5,5 ± 0,7	11	9,5 ± 2,4	6	p ≦ o.o5

Tab. 10 : C-AMP und Steroide im NSMB bei Kontrollgruppe (ohne Medikation) und bei mit OTC-eingeleiteten Geburten. Vergleich klinischer Daten wie z.B. AP-Dauer, Geburtsgewicht und pH-NSMB.

	KONTROLLE $\bar{x} \pm$ SEM	n	OTC-GRUPPE $\bar{x} \pm$ SEM	n	p t - TEST
c-AMP (pmol/ml)	37,2 ± 3,1	8	52,7 ± 8,8	8	$p \leqq o.o5$
Cortisol (ng/ml)	273 ± 13	8	332 ± 33	8	$p \leqq o.o5$
E_1 (ng/ml)	23,4 ± 3,7	5	17,5 ± 2,9	6	$p > o.1$
E_2 (ng/ml)	8,4 ± 1,1	5	9,6 ± 2,1	6	$p > o.25$
E_3 extr. (ng/ml)	74 ± 16	5	75 ± 25	5	--------
E_3 dir. (ng/ml)	854 ± 85	4	1014 ± 166	4	--------
Prog. (ng/ml)	476 ± 51	5	350 ± 94	5	$p > o.1$
AP-Dauer (min.)	13 ± 3	8	26 ± 8	8	$.o1 = p = o.o5$
pH NSMB	7,273 ± o,o16	5	7,249 ± o,o31	7	$.o1 = p = o.o5$
Geb.Gew.	3185 ± 125	8	3665 ± 70	7	$.o1 = p = o.o5$

Tab. 11 : Lineare Regression zwischen c-AMP(NSMB) den Steroiden (NSMB), pH-Wert (NSMB), Dauer der Austreibungsperiode (AP) und dem Geburtsgewicht.

X	KORRELATION c-AMP -- X	n	SINIFIKANZ
CORTISOL	r = - 0,054	16	$2p > o.1$
E_1	r = - 0,371	11	$2p > o.1$
E_2	r = + 0,318	11	$2p > o.1$
E_3extr.	r = + 0,012	10	$2p > o.1$
E_3dir.	r = + 0,467	8	$2p > o.1$
PROGESTERON	r = - 0,529	10	$2p > o.1$
AP-DAUER	r = + 0,258	16	$2p > o.1$
pH-WERT	r = - 0,665	12	$2p \leq o.o5$
GEB.-GEWICHT	r = + 0,625	15	$2p \leq o.o5$

4. Diskussion

4.1. Plasma - c-AMP und Cortisol während des Schwangerschaftsverlaufes.

Während des Schwangerschaftsverlaufes konnten Schwankungen des c-AMP - Plasmaspiegels nachgewiesen werden. Es fanden sich 2 Gipfel in der 9 - 12 und in der 33 - 36 SSW, wie sie auch von W.Y. Ling et al. (1977) nachgewiesen wurden. Auffällig ist, daß HCG zu diesen Zeitpunkten der Schwangerschaft ansteigt, so daß evtl. ein Zusammenhang zwischen c-AMP und HCG vermutet werden kann. Zum Beispiel berichten R.O. Hussa et al. (1974) über einen HCG-Anstieg nach c-AMP-Gabe (in vitro-Experiment). Die oben geäusserte Vermutung wird zusätzlich durch die Beobachtung unterstützt, daß bei Patientinnen mit Abortus imminens, dem tatsächlich ein Abort folgte, relativ niedrige Plsma - c-AMP -Konzentrationen gefunden wurden. Bekanntlich finden sich bei drohendem Abort auch niedrige HCG - Konzentrationen.

Der unter intravenöser Tokolysetherapie gefundene Anstieg der c-AMP - Werte ist der Stimulation der AC, die als identisch mit dem Betareceptor angesehen wird (G.A. Robison et al. 1971), durch das Betasympathicomimetikum Fenoterol zuzuschreiben(B.J. Nesheim et al. 1975; E.W. Dunham et al. 1973). Aus der Arbeit von B.J. Nesheim et al. geht jedoch hervor, daß speziell der tokolytische Effekt der Betasympathicomimetika nicht mit der Stimulation der uterinen AC gekoppelt ist. Nur sehr hohe Betamimetikadosierungen führen zur Relaxation des Uterus und zum Anstieg der uterinen c-AMP - Konzentration. Außerdem kann der c-AMP - Anstieg, nicht jedoch die Relaxation des Uterus, durch Propanolol gehemmt werden.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich, daß c-AMP kein notwendiges Bindeglied in der Reaktionskette: Receptoraktivierung -- spezifischer Effekt i.e. Tokolyse ist.

Obwohl A. Angeli et al. (1973) über einen Anstieg des Plasmacortisol nach intravenöser dbc-c-AMP - Applikation berichten, sehen wir zwischem dem bei Fenoterolhydrobromidgabe beobachteten Anstieg der c-AMP - und Cortisolspiegel keinen unmittelbaren Zusammenhang, da die gefundenen c-AMP - Plasmakonzentrationen sicherlich nicht ausreichen, um pharmakologische Effekte zu erzielen. Vielmehr ist zu berücksichtigen, daß die Gabe von Betasympathicomimetika ein Stressereignis für die Patientinnen darstellt und dementsprechend der Cortisolanstieg zentral ausgelöst sein dürfte. Ob der im mütterlichen Blut beobachtete Anstieg des Cortisols ausreichend ist, um Effekte auf die Lungenreife des Kindes hervorzurufen, bedarf weiterer Untersuchungen.

Die unter T_3 / T_4-Substitution (Novothyral) gefundenen niedrigen und nach Absetzen der Medikation signifikant höheren c-AMP - Plasmawerte bei Patientinnen mit euthyreoter Struma legen den Schluß nahe, daß Schwankungen des TSH - Spiegels zu Veränderungen der Plasma - c-AMP-Konzentrationen führen. Bereits schon früher konnte nachgewiesen werden, daß TSH zu einem thyroidalen c-AMP Anstieg führt (G.A. Robison et al. 1971), dieser wiederum eine gesteigerte Glucoseoxydation in der Thyroidea provoziert (F. Rodesch et al. 1966; I. Pastan 1966; U. Zor et al. 1968) und wahrscheinlich mit dem trophischen Partialeffekt des TSH gekoppelt ist. Aus den Untersuchungen von M. Gafni et al. (1975) geht hervor, daß dem TSH - induzierten thyroidalen c-AMP - Anstieg keine Bedeutung bei der T_4 - Freisetzung zukommt. Zur Erzielung von c-AMP - Konzentrationsänderungen im

Schilddrüsengewebe sind 20 fach höhere Dosen an TSH notwendig als zur TSH - induzierten T_4 - Freisetzung. Die über die Änderung der Plasma - c-AMP - Konzentration vor und nach T_3/T_4 - Substitution gemachten Äusserungen haben, da über Änderungen der c-AMP - Gewebsspiegel bei Patienten mit euthyreoter Struma keine Untersuchungen vorliegen, rein hypothetischen Charakter:

1) Es sollte in Erwägung gezogen werden, daß TSH peripher z.B. an den Lipocyten (E.G. Krebs 1972) über die Aktivierung der AC zum Anstieg der Plasma - c-AMP - Werte beiträgt. Die von B.E. Karlberg et al. (1974) gefundenen niedrigen c-AMP - Plasmawerte bei Patienten mit primärer Hypothyreose stehen nicht im Widerspruch zu dieser Vermutung. B.E. Karlberg et al. interpretieren ihr Resultat als Folge einer durch den T_4 - Mangel hervorgerufenen Reduktion der c-AMP - Gewebskonzentrationen. Nach Absetzen des Präparates Novothyral lagen die T_3,T_4 - Werte der von uns untersuchten Gruppe jedoch noch im Normbereich, so daß eine Reduktion der Gewebsspiegel des c-AMP bei dieser Gruppe nicht zu erwarten ist.

2) M. Gafni et al. (1975) wiesen darauf hin, daß eine T_3 - Vorbehandlung zu einem reduzierten thyroidalen Anstieg des c-AMP nach TSH - Gabe führt und interpretieren dieses Ergebnis als Folge

a) einer Interferenz zwischen T_3 und TSH bei der AC - Aktivierung, oder
b) einer T_3 - indutierten PD - Aktivierung.

Ob derartige Mechanismen tatsächlich im Schilddrüsengewebe ablaufen und zur Erklärung der von uns gefundenen reziproken Beziehung zwischen T_3 und c-AMP herangezogen werden können, muß offenbleiben, da wir über keine entsprechenden Ergebnisse aus "in vitro" - Ex-

perimenter verträger.

6) Daß schließlich eine gesteigerte bzw. reduzierte renale c-AMP - Elimination bei Funktionsstörungen der Thyroidea, wie sie z.B. D.J. Carter et al. (1977) und J.R. Tucci et al. (1976) beobachteten, Veränderungen der Plasma - c-AMP - Konzentration nach sich zieht, darf als unwahrscheinlich gelten, da trotz gesteigerter c-AMP - Elimination bei Hyperthyreoten (D.J. Carter et al. 1977) dennoch bei dieser Patientengruppe hohe Plasma - c-AMP - Werte gefunden wurden (B. E. Karlberg et al. 1974).

4.2. c-AMP und Cortisol im Fruchtwasser am Termin.

Der mittlere c-AMP(FW) - Wert unserer Kontrollgruppe liegt signifikant höher als der von W.Y. Ling et al. (1973) veröffentlichte Wert ($p \leq 0.005$), weist jedoch gegenüber den von Basil Ho Yuen et al. (1976) mitgeteilten 32,6 $\pm$ 9,7 pmol/ml keinen signifikanten Unterschied auf ($p > 0.1$). Die Tatsache, daß die von uns untersuchten Fruchtwasserproben am Ende der Eröffnungsperiode, die von W.Y. Ling et al. (1973) 1 - 2 Tage vor der Geburt durch Amniocentese gewonnen wurden, kann die deutlich unterschiedlichen Mittelwerte des c-AMP(FW) nicht erklären. Schließlich untersuchte auch J. W. Dudenhausen et al. (1976) Fruchtwasser, welches aus Amniocentesen stammte, die teilweise bis zu 14 Tagen vor dem Partus durchgeführt worden waren und fand einen Mittelwert von 25 pmol/ml, der mit den von uns ermittelten 27,1 $\pm$ 2,4 pmol/ml gut übereinstimmt. Der Einwand, daß unsere Werte wegen des intrapartal bestehenden fetalen Stresses höher ausfielen als die von W.Y. Ling et al. (1973) mitgeteilten Werte ist somit gegenstandslos.

Zwischen der Dauer der Eröffnungsperiode und dem c-AMP(FW) konnte kein Zusammenhang festgestellt

werden: r = -0,119, $2p \geq 0.1$; n = 9. Eine wesentliche Änderung der c-AMP(FW) - Konzentrationen hervorgerufen durch den Geburtsvorgang darf demnach als unwahrscheinlich gelten. Unterschiede der von verschiedenen Autoren mitgeteilten c-AMP(FW) - Werte sind durch verschiedene Bestimmungsmethoden zu erklären. Dafür spricht, daß die von uns ermittelten c-AMP - Werte nicht mit denen anderer Autoren differieren (Basil Ho Yuen et al. 1976; J.W. Dudenhausen et al. 1976), die ebenso wie wir mit der von K.C. Tovey et al. (1974) angegebenen Methode gearbeitet haben.
Die von verschiedenen Autoren mitgeteilten c-AMP(FW)-Werte wurden mit dem t - Test auf Signifikanz ihrer Unterschiedlichkeit geprüft, nachdem zuvor mit dem F -Test entschieden wurde, ob der t -Test für homogene oder inhomogene Varianzen anzuwenden ist. Tab.5 enthält eine Übersicht über die von verschiedenen Autoren angegebenen c-AMP(FW) - Werte, die Bestimmungsmethode und die Art der Probengewinnung. In der letzten Spalte sind die verschiedenen Werte auf Signifikanz ihrer Unterschiedlichkeit geprüft und das Resultat festgehalten.
Eine geringere Spezifität des von uns angewandten Assays, hervorgerufen durch Kreuzreaktionen mit anderen zyklischen Nucleotiden oder etwa ATP, darf als ausgeschlossen gelten (K.C. Tovey et al. 1974).

Patientinnen, die aufgrund mangelhafter oder gar fehlender Wehenspontanaktivität am Termin OTC erhielten, hatten signifikant niedrigere c-AMP(FW) - Werte verglichen mit der Kontrollgruppe. Bei dieser Gruppe zeigte auch Cortisol(FW) einen Trend zu niedrigeren Werten.
T.B. Pokoly et al. (1973) berichten über signifikant niedrigere Cortisolkonzentrationen im Fruchtwasser bei

nicht spontan einsetzender Wehenaktivität. Ein Anstieg der Cortisolwerte 1 - 3 Tage vor spontaner vaginaler Entbindung wurde von T.K. Mukherjee et al (1977) beobachtet und als möglicher Triggermechanismus für das termingerechte Einsetzen der Wehentätigkeit diskutiert. Die Bedeutung der fetalen NNR und ihrer Stimulierbarkeit durch den Hypophysenvorderlappen für das Einsetzen der Wehentätigkeit am Termin wurde durch tierexperimentelle Studien belegt (G.C. Liggins et al.1967). Diese Beobachtungen und ferner die Tatsache, daß es bei anencephalen Feten oft nicht zum termingerechten Einsetzen der Wehen kommt, deuten auf eine Beteiligung der fetalen NNR bei der Auslösung des Partus hin. Sicherlich ist es nicht das von der fetalen NNR produzierte Cortisol selbst, welches zum Einsetzen der Wehen führt. Vielmehr muß auch berücksichtigt werden, daß die fetale NNR einen Teil der Praekursoren zur Oestrogensynthese liefert (E. Bolté et al. 1964; V.A. Frandsen et al 1961) als Voraussetzung für den von T.P. Patten et al. (1973) beobachteten Anstieg der E_1- und E_2-Werte im Nabelschnurblut nach Einsetzen der Wehen. A.C. Turnbull et al. (1974) beobachteten einen Anstieg des E_2-Progesteronquotienten ante partum. Die Verschiebung des E_2-Progesteronverhältnisses soll nach Ansicht dieser Autoren die Empfindlichkeit des Myometriums gegenüber OTC ansteigen lassen und auf diesem Wege zur Auslösung der Wehen beitragen.
Nach dem bisher Ausgeführten dürfte es durchaus interessant und lohnend sein, die Rolle des c-AMP(FW) als Indikator der fetalen NNR-Funktion und der feto-placentaren Einheit in einer umfangreicheren Studie zu untersuchen.
Eine Erklärung für die bei nicht spontan einsetzender Wehentätigkeit gefundenen niedrigeren c-AMP(FW)-Werte und dem Trend zu niedrigeren Cortisolwerten scheint

darin zu liegen, daß c-AMP als "second messenger" bei der corticotropininduzierten adrenalen Steroidsynthese fungiert. Zumindest ist die Existenz einer ACTH-empfindlichen adrenalen AC gesichert, jedoch wird die Rolle des c-AMP bei der Steroidausschüttung mit Skepsis betrachtet. Der Aktivierung der adrenalen AC durch ACTH wird nur im Rahmen der trophischen Partialfunktion des ACTH Bedeutung beigemessen (J. Ramachandran et al.1976).

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung konnte ein Anstieg der c-AMP- Plasmawerte immer wieder mit Stressreaktionen in Zusammenhang gebracht werden (3.3. und ff.). Diese waren stets auch von einem entsprechenden Anstieg des Cortisols begleitet. R. Göser et al. (1976) konnten eine negative Korrelation zwischen dem pH-Wert des Nabelschnurblutes und Cortisol nachweisen. Auch c-AMP korrelierte negativ mit den im Nabelschnurblut gemessenen pH-Werten (3.4.). Dies bedeutet, daß auch beim Feten das System: Hypothalamus - HVL - NNR gegen Ende der Schwangerschaft sicherlich funktionstüchtig ist. Außerdem geben diese Ergebnisse zu der Vermutung Anlaß, daß Cortisol und/oder ACTH die Adenylcyclase des Plasmas und der Gewebe aktivieren. E.G. Krebs (1972) berichtet zum Beispiel über eine ACTH induzierte Lipolyse, welche AC-mediiert ist. Ferner muß diskutiert werden, ob Corticosteroide die Sensitivität der Betareceptoren gegenüber Katecholaminen steigern und so zum Anstieg der c-AMP-Werte unter Stressereignissen beitragen.

Die Möglichkeit,daß die von uns unter Syntocinon gefundenen niedrigen c-AMP(FW)-Werte durch diese Substanz selbst hervorgerufen werden, halten wir nach dem Stand der bisherigen Untersuchungen für ausgeschlossen. Obwohl z.B. dbc-c-AMP und Phosphodiesteraseblocker die durch OTC provozierte Uteruskontraktion aufheben (J.W. Buckle et al. 1975), ist die durch OTC hervorgerufene Wehen induktion nicht von Veränderungen der uterinen AC-Aktivität begleitet (J.W. Dobbs et al. 1968).

Schwankungen des c-AMP(FW) hervorgerufen durch Störungen der fetalen und placentaren Blutzirkulation dürfen als weitgehend ausgeschlossen gelten : Wie bereits angegeben erfolgte die OTC-Gabe 2,5-6,5 Stunden vor der Probengewinnung.Ein Absinken des c-AMP(FW) innerhalb dieses Zeitraumes muß aufgrund der von W.Y. Ling et al. (1975) durchgeführten Studie bezweifelt werden. Einmal ins Fruchtwasser gelangtes c-AMP bleibt dort über längere Zeit, ohne sofort metabolisiert zu werden.
Zusammenfassend kann man sagen, daß wir die bei OTC-Gabe beobachteten niedrigen c-AMP(FW)- und Cort(FW)-konzentrationen als Folge einer weniger stark ausgeprägten fetalen NNR-Aktivität interpretieren, und wir sehen darin den Faktor, welcher die Syntocinonmedikation notwendig macht und nicht einen durch Syntocinon hervorgerufenen pharmakologischen Effekt.

P. Troen et al. (1961) wiesen eine enge Korrelation zwischen E_3 im Fruchtwasser und dem E_3 im Urin des Neugeborenen nach. Etwa gleichzeitig mit dem Einsetzen der fetalen Nierenfunktion in der 14ten SSW beobachtete W.Y. Ling et al. (1973) einen Anstieg der c-AMP - Konzentrationen im Fruchtwasser.
Die Korrelation zwischen c-AMP und Oestriolen im FW ist der Tatsache zuzuschreiben, daß c-AMP und E_3dir. vom Feten renal eliminiert werden. Ein Korrelieren des c-AMP mit dem freien Oestriol (E_3extr.) erklären wir dadurch, daß renal eliminierte E_3-Konjugate im Fruchtwasser - dies gilt insbesonders für E_3-3-SO_4 - wieder in freies Oestriol umgewandelt werden (U. Goebelsmann et al. 1966; S.B. Effer et al. 1973).
Auch zwischen E_3dir. und den im FW vorhandenen Cortisolkonzentrationen konnte eine enge Korrelation von uns nachgewiesen werden: $r = + 0{,}7018$, $2p \leq 0.05$.
Dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung der fetalen NNR als Lieferant der für die E_3-Synthese notwendigen Praekursoren (DHEA, 17-OH-, C_{19}-Steroide).

C-AMP(FW) und Cortisol(FW) korrelierten bei der von uns untersuchten Gruppe nicht signifikant miteinander. Es ist jedoch zu berücksichtigen, daß beide Parameter unterschiedliche kinetische Eigenschaften besitzen: Während c-AMP glomerulär filtriert wird, kann Cortisol das FW nicht auf renalem Wege sondern nur per diffusionem über die fetalen Gewebe erreichen. Die Kinetik der E_3-Konjugate ist jedoch, zumindest was die Nierengängigkeit betrifft, durchaus mit der des c-AMP vergleichbar. Die fehlende Korrelation zwischen c-AMP und Cortisol kann aufgrund der eben erwähnten unterschiedlichen kinetischen Daten beider Parameter eine Beziehung zwischen c-AMP(FW) und fetaler NNR-Aktivität nicht mit Sicherheit ausschließen.

Die positive Korrelation zwischen c-AMP(FW) und Geburtsgewicht, die auch von anderen Autoren (W.Y. Ling et al. 1973; J.W. Dudenhausen et al. 1976) festgestellt wurde, ist sicherlich Folge der von der Körpergröße abhängigen glomerulären Filtration. Ein Zusammenhang zwischen Cortisol(FW) und dem Gewicht des Kindes, wie er z.B. von T.K. Mukherjee (1977) angegeben wird, konnte bei der von uns untersuchten Gruppe nicht festgestellt werden.
Die Korrelation zwischen Placentagewicht und c-AMP(FW) fiel signifikant aus (Abb.7). Ob die Beziehung der beiden letztgenannten Parameter Ausdruck einer durch HCG und/oder HPL vermittelten Aktivierung der placentaren Adenylcyclase ist, kann vorläufig noch nicht entschieden werden. Hingewiesen sei jedoch auf die Arbeit von S. Handwerger et al. (1973), welcher nach dbc - c-AMP- und Theophyllinapplikation einen Anstieg des HCG in den von ihm untersuchten Placentapräparaten feststellen konnte.

Die Werte des c-AMP(FW) lagen deutlich höher als die im mütterlichen Venenblut ermittelten ($p \leq 0.05$).

Zwischen den einzelnen c-AMP - Konzentrationen in diesen beiden Kompartimenten besteht jedoch keine Korrelation. Dieses Resultat bestätigt die von W.Y. Ling et al. (1975) geäußerte Vermutung, daß das im mütterlichen Kompartiment vorhandene c-AMP nicht frei über die Placenta diffusibel ist. Es ist demnach anzunehmen, daß zumindest eine akute Erhöhung der c-AMP-Konzentrationen im MVB keinen Einfluß auf die c-AMP(FW) - Werte hat und das im FW vorhandene c-AMP überwiegend vom Feten selbst gebildet wird.
Ähnliche Verhältnisse wie beim c-AMP(FW) liegen auch bei Cortisol(FW) vor: Zum Zeitpunkt der Blasensprengung finden sich im MVB Konzentrationen,welche die im FW um ein Vielfaches übersteigen. Eine Korrelation der Cortisolwerte beider Kompartimente (MVB,FW), wie sie von P.E.B. Murphy et al. (1975) angegeben wurde, konnte an der von uns untersuchten Gruppe nicht bestätigt werden.

Man kann zusammenfassend feststellen, daß akute Veränderungen des Cortisol(MVB) und des c-AMP(MVB) keinen Einfluß auf die im Fruchtwasser gemessenen c-AMP - Konzentrationen haben.

4.3. c-AMP und Cortisol während des Geburtsverlaufes im mütterlichen Venenblut (MVB).

Während des Geburtsverlaufes stiegen c-AMP und Cortisol im Plasma der Mutter signifikant an (Abb.9 und 1o). Die höchsten Werte beider Parameter wurden unmittelbar nach dem Partus gemessen. In der antepartalen Phase konnte zwischen den Einzelwerten des c-AMP und Cortisol keine Korrelation festgestellt werden. Betrachtet man jedoch nicht Einzelwerte, sondern das Verhalten der c-AMP und Cortisolwerte innerhalb eines Zeitraumes, so findet man zwischen der rechnerisch ermittelten

Summe der c-AMP- und Cortisolkonzentrationen innerhalb dieses Beobachtungszeitraumes eine direkte Proportionalität (Abb.11). Je ausgeprägter der c-AMP-Anstieg im Beobachtungszeitraum war, desto höhere Cortisolkonzentrationen wurden postpartal im MVB gemessen (3.3.1.).

Die Arbeiten von R.C. Haynes et al. (1959) und R.W. Grahame-Smith et al. (1967) messen c-AMP eine Bedeutung als "second messenger" bei der corticotropininduzierten adrenalen Steroidsynthese bei. D. Schulster et al. (1970) wiesen nach, daß die Perfusion von NNR-Präparaten zum maximalen "Corticosteronoutput" führt. Die "Second messenger-Hypothese" in ihrer einfachsten Form, d.h. die durch ACTH induzierte Steroidsynthese ist unabdingbar an c-AMP gekoppelt, kann als widerlegt gelten. Insbesondere J. Ramachandran et al. (1976) und R.K. Sharma et al. (1976) haben dazu beigetragen, daß diese an und für sich plausible These einer gründlichen Revision unterzogen wurde. Aus den Arbeiten von T.E. Coté et al. (1975) und den bereits zitierten von J. Ramachandran und R.K. Sharma geht hervor, daß der durch physiologische ACTH-Dosen provozierte adrenale Cortisolresponse nicht von einem Anstieg der adrenalen c-AMP - Konzentration begleitet ist. Nur Corticotropindosen, die höher sind als die für den maximalen Corticosteronoutput benötigten, lassen die adrenale c-AMP - Konzentration ansteigen. R.K. Sharma et al. (1976) wiesen nach, daß ACTH bei der Induktion der adrenalen Steroidsynthese eine c-GMP - abhängige Proteinkinase aktiviert. Diese Proteinkinase ist in ihrer Abhängigkeit unabhängig von c-AMP. Der Aktivierung der adrenalen AC mißt J.Ramachandran et al. (1976) jedoch bedeutung im Rahmen der trophischen Partialfunktion des ACTH bei.

Der von A. Angeli et al. (1973) beobachtete Anstieg des Serumcortisol nach i.v.-Injektion von dbc - c-AMP

steht zu den bisher angeführten Untersuchungen keineswegs im Widerspruch. Daß c-AMP zum adrenalen Steroidoutput führen kann, wurde bereits von D. Schulster et al. (1967) in einem "in vitro"-Experiment nachgewiesen. Diese Untersuchungen können aber die Rolle des c-AMP als physiologischer "second messenger" des ACTH nicht beweisen.

Zusammnfassend kann gesagt werden, daß die Existenz einer adrenalen ACTH-sensitiven adrenalen Adenylcyclase unbestritten ist, diese jedoch im Rahmen der physiologischen Regulationsvorgänge keine Bedeutung für die adrenale Steroidproduktion erlangt, und nicht c-AMP sondern c-GMP als der second messenger des ACTH angesehen werden muß.

Im Folgenden werden einige Hypothesen, welche die von uns beobachteten hohen Cortisol- und c-AMP - Konzentrationen während des Geburtsverlaufes erklären sollen, zur Diskussion gestellt:

1) Das Stressereignis Geburt ist von einer massiven Katecholaminausschüttung begleitet. Hohe Plasma - c-AMP - Konzentrationen wurden von uns auch nach Gabe des Betasympathicomimetikums Fenoterol beobachtet. Vergl. 3.1.4. Speziell sei hier auf die Beteiligung des c-AMP bei der katecholamininduzierten Glykogenolyse hingewiesen (G.A. Robison et al. 1971), welche die von S.N. Madsen et al. (1976) beobachteten hohen c-AMP- und Glukosekonzentrationen im Plasma während eines Stressereignisses zu erklären vermag. Wäre der c-AMP - Anstieg jedoch n u r katecholamininduziert, so wäre damit keine Erklärung für die hochsignifikante Korrelation der innerhalb eines bestimmten Zeitraumes im MVB vorhandenen c-AMP- und Cortisolmengen gegeben (Abb.11). Im Stress sind die Stimulation der NNR und des NNM nicht miteinander gekoppelt (A. Golfien et al. 1962), d.h. zwischen den im Plasma vorhandenen Katecholamin- und Cortisolkonzentrationen

muß kein Zusammenhang bestehen. Deswegen sollte auch die nächste Hypothese überdacht werden.

2) Bekannt ist, daß adrenerge Receptoren durch Glucocorticoide sensibilisiert werden. Diese Hormone werden dem Typ II, den sog. "permissive hormones" zugeordnet (G.A. Robison et al. 1971). Fehlen diese Hormone, reagieren die Zellen vermindert auf die schnell und kurz wirkenden Hormone vom Typ I wie z.B. Katecholamine, Glukagon etc. Eine durch Cortisol ausgelöste sensibilitätssteigernde Wirkung an den Betareceptoren wäre z.B. durch die Provokation eines allosterischen Effektes an der Adenylcyclase d.h. dem Betareceptor denkbar. Dies würde die von uns gefundene Proportionalität zwischen:

$$\frac{\Delta[\text{c-AMP}]}{t} \sim [\text{Cort.}]_{pp} \quad (3.3.1.)$$ erklären.

Die positive Korrelation zwischen Prolaktin und c-AMP im MVB (Abb. 14) legt die Vermutung nahe, daß

3) der Aktivitätsgrad des hypothalamo-hypophysären Systems Einfluß auf die c-AMP- Konzentrationen im MVB hat. Möglicherweise sind die von A. Kauppila et al. (1974) beobachteten ACTH-Werte doch ausreichend für die Stimulation der adrenalen AC, oder ACTH führt über eine Stimulation der AC der Lipocyten (E.G. Krebs 1972) oder anderer Gewebe zum Anstieg der c-AMP - Konzentrationen im Plasma. Schließlich kann

4) eine verminderte renale c-AMP - Clearance, hervorgerufen durch eine Reduktion der glomerulären Filtration sub partu, zum Anstieg des c-AMP im MVB führen, obwohl 85% des Nucleotids extrarenal aus dem Plasma eliminiert werden. In Leber und Niere erfolgt der Abbau des c-AMP zu AMP, ADP, Inosin etc. (E.Gorin et al. 1976).

Die negative Korrelation zwischen c-AMP und Cortisol in der postpartalen Phase sehen wir nicht als Folge eines negativen Feedback im Sinne einer RSI (rate sensivity inhibition) an, welche über die cortisolbe-

dingte Suppression des ACTH zum Absinken der c-AMP-Plasmakonzentrationen führt, sondern betrachten sie als Folge der schnellen Elimination des c-AMP (E. Gorin et al. 1976) und des nach dem Partus weiterandauernden Cortisolanstieges.

Patientinnen, welche zur Geburtseinleitung Oxytocin erhielten, hatten in der postpartalen Phase verglichen mit der Kontrollgruppe signifikant höhere c-AMP-Plasmawerte, während für Cortisol keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden konnten (Tab. 8). Wir ordnen die hohen c-AMP - Werte unter OTC einem ausgeprägteren mütterlichen Stressereignis zu, welches in der gegenüber der Kontrollgruppe verlängerten Geburts - und AP - Dauer zum Ausdruck kommt. Daß Cortisol nicht parallel zu c-AMP ebenfalls höhere Plasmakonzentrationen aufweist, könnte darauf zurückzuführen sein, daß bereits bei regelrecht erfolgendem Partus die mütterliche Nebenniere maximal stimuliert ist. Dem OTC selbst messen wir keinen Einfluß auf die Konzentration des c-AMP im MVB bei. Zumindest bestehen zwischen uterinem c-AMP und OTC nach dem bisherigen Stand der Erkenntnisse antagonistische Beziehungen (J.W. Dobbs et al. 1972; P.De la Fuente et al. 1972). Ebenso wie W.J. Le Maire et al. (1972) konnten wir nach Oxytocin keine Veränderungen der Plasmakonzentrationen des Oestriol und des Progesteron nachweisen, auch E_1 und E_2 zeigten gegenüber der Kontrollgruppe keinen signifikanten Veränderungen (Tab.9).

Bei der Kontrollgruppe konnte keine Beziehung zwischen den Oestrogenen und dem c-AMP mittels einfacher linearer Regression festgestellt werden (Tab.8). C-AMP korrelierte jedoch positiv mit dem im Plasma gemessenen Progesteron. Es muß aber berücksichtigt werden, daß für beide Parameter in der postpartalen Phase eine zeitabhängige Konzentrationsminderung nachgewiesen wurde (Tab.7). Demnach ist es unwahrscheinlich, daß Pro-

gesteron tatsächlich einen Einfluß auf das Plasma - c-AMP hat. Unserer Ansicht nach wird die Korrelation zwischen Progesteron und c-AMP im MVB durch das synchrone Verhalten beider Parameter in der postpartalen Phase hervorgerufen.

Zwischen den Oestradiol/Progesteron-Quotienten und dem Plasma - c-AMP wurde eine reziproke Proportionalität nachgewiesen (Abb. 15). E_2 soll die Sensibilität des schwangeren Uterus gegenüber Oxytocin erhöhen (T. Guera Perez et al. 1972), während dem Progesteron eine desensibilisierende Wirkung zugeschrieben wird. Dementsprechend ist zu erwarten, daß bei hohem E_2/Prog.-Quotienten die wehenauslösende Wirkung des OTC begünstigt wird und kürzere Austreibungsperioden und eine im Schnitt kürzere Geburtsdauer resultieren (Tab. 9). Die negative Korrelation zwischen E_2/Prog.-Quotient und c-AMP (Abb.15) ist nicht durch eine direkte Einflußnahme der Steroide selbst, sondern durch die Tatsache zu erklären, daß bei hohem E_2/Prog.-Quotienten aufgrund der OTC-Sensibilisierung des Uterus ein schnellerer Geburtsvorgang gewährleistet ist, welcher für die Mutter ein geringeres Stressereignis darstellt. Die Bedeutung des mütterlichen Stresses für die c-AMP-Plasmakonzentrationen wird durch die bei kombinierter OTC+Pethidingabe gefundenen niedrigeren c-AMP und Prolaktinwerte unterstrichen.

5. Zusammenfassung

Bei komplikationslos verlaufenden Schwangerschaften wurde von uns ein mittlerer Plasma-c-AMP-Wert von 18,9 ± 0,8 pmol/ml (n=74) im mütterlichen Venenblut bestimmt. In der 9-12. und in der 33-36. SSW wurden signifikant höhere c-AMP-Konzentrationen gemessen (Tab.1, Abb.1). Ein kontinuierlicher Anstieg der Plasmacortisolkonzentrationen von 90 ± 2,5 ng/ml in der 7-8. SSW auf 213 ± 14 ng/ml in der 37-40. SSW wurde nachgewiesen.
Bei Abortus imminens mit nachfolgendem Abort sind die Plasma-c-AMP-Konzentrationen signifikant niedriger (11,6 ± 2,4 pmol/ml, n=4; 2p ≦ o.o1), nicht jedoch bei Frühgeburtsbestrebungen.
Unter Applikation von Fenoterol (i.v.) wurden signifikant höhere c-AMP-Werte (48,2 ± 2,8 pmol/ml,n=45; 2p ≦ o.ooo5) und Cortisolwerte(210 ± 22 ng/ml, n=10; 2p ≦ o.o5) gemessen.
Die Novothyralapplikation bei Patientinnen mit euthyreoter Struma führte zu niedrigeren c-AMP-Konzentrationen (14,0 ± 1,4 pmol/ml, n=7; 2p ≦ o.o5). Nach Absetzen des Medikaments kam es zu einem deutlichen Anstieg des c-AMP (38,2 ± 6,9 pmol/ml, n=3; 2p ≦ o.oo5).
Bei H-Gestosen beobachteten wir relativ hohe c-AMP-Werte im MVB (30,5 ± 3,8 pmol/ml, n=9; 2p ≦ o.ooo5). E-Gestosen hatten jedoch keinen Einfluß auf die im MVB gemessenen c-AMP-Konzentrationen.

Im Fruchtwasser von Patientinnen, deren Schwangerschaft und Geburtsverlauf keine Besonderheiten aufwies, wurde ein mittlerer c-AMP-Wert von 27,7 ± 2,4 pmol/ml (n=9) gemessen. Cortisol lag in dieser Gruppe bei 196 ± 12 ng/ml. Fälle, die Oxytocin zur Geburtseinleitung benötigten, hatten signifikant niedrigere c-AMP(FW)-Werte (18,0 ± 4,2 pmol/ml, n=6; 2p ≦ o.o25). Auch Cortisol zeigte eine Tendenz zu niedrigeren

Werten (166 ± 28 ng/ml). Die niedrigsten c-AMP-Werte fanden wir bei 2 Patientinnen mit einer pathologisch reduzierten Oestriolausscheidung im 24-Stundenurin (c-AMP(FW): 11,1 ± 2,1 pmol/ml).
E_3extr.(FW) und E_3dir.(FW) korrelierten positiv mit c-AMP(FW), ebenso Geburtsgewicht und Placentagewicht (Abb. 6 u. 7).

Während des Geburtsvorganges konnte ein kontinuierliches Ansteigen der c-AMP- und Cortisolwerte im MVB festgestellt werden (Abb.8). Die antepartal ermittelten c-AMP-Werte (20,1 ± 1,7 pmol/ml, n=12) unterschieden sich signifikant von den postpartal ermittelten Werten (48,5 ± 6,7 pmol/ml; $2p \leqq o.o25$). Auch bei Cortisol war ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von 457 ± 83 ng/ml (ante partum) auf 743 ± 61 ng/ml (post partum) zu verzeichnen. Diese Resultate sind in Abb. 9 und 10 dargestellt.
Die Steilheit des c-AMP-Anstiegs im Beobachtungszeitraum ($t_{ap}+t_{pp}$) : $d[c\text{-AMP}]/dt$ korrelierte positiv mit dem postpartal gemessenen Cortisolwert ($r = +0,8503$, n=10; $2p \leqq o.o1$).
Obgleich keine Korrelation zwischen den korrespondierenden c-AMP- und Cortisolwerten in der antepartalen Phase festgestellt werden konnte, korrelierten die zwischen antepartaler und postpartaler Probenentnahme im MVB vorhandenen c-AMP- und Cortisolmengen ($r = + 0,8940$, n=10; $2p \leqq o.o1$). Die in diesem Beobachtungszeitraum im MVB vorhandenen Mengen dieser Parameter wurden durch Extrapolation bestimmt. Es wurde vereinfachend angenommen, daß c-AMP und Cortisol linear ansteigen.
In der postpartalen Phase korrelierten c-AMP und Cort. negativ: $r = - 0,7192$, n=10; $2p \leqq o.o5$.
Diese negative Korrelation interpretieren wir als Folge des unterschiedlichen zeitabhängigen Konzentrationsverhaltens beider Parameter in der postpartalen Phase: Während die Konzentration des c-AMP zeitabhängig abnimmt ($\ln[c\text{-AMP}] \sim t$: $r = - 0,732$, $2p \leqq o.o5$)

konnten wir für Cortisol einen exponentiellen Anstieg nachweisen ($\ln [Cort.] \sim t$: $r = + 0{,}655$, $2p \leq 0.05$). Zudem wurde nachgewiesen, daß die Beziehung beider Parameter in der Postpartalphase nicht linear sein kann, sondern die Charakteristik einer Potenzfunktion aufweist. Dementsprechend korrelieren $\ln [c\text{-AMP}]$ und $\ln [Cort.]$ hochsignifikant: $r = - 0{,}828$, $2p \leq 0.01$. (Abb. 12).

Unter OTC-Applikation lagen die c-AMP-Werte in der EP und PP signifikant höher als bei der Kontrollgruppe, während unter kombinierter OTC/PTD-Gabe kein signifikanter Anstieg der c-AMP-Werte zu verzeichnen war (Tab. 6 u. 7). Prolaktin lag bei den Patientinnen, welche OTC und PTD erhielten signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Prolaktin und Plasma-c-AMP korrelierten signifikant : $r = + 0{,}7167, n=14$; $2p \leq 0.01$.

Ebenso wie für c-AMP und Cortisol konnten auch für Progesteron und E_3 dir. zeitabhängige Konzentrationsänderungen in der postpartalen Phase nachgewiesen werden : $Prog_{pp} \sim t$: $r=-0{,}715$, $2p \leq 0.05$

E_3 $pp \sim t$: $r=-0{,}795$, $2p \leq 0.05$.

Mit diesem synchronen Verhalten von Progesteron und c-AMP in der postpartalen Phase erklärten wir die signifikante Korrelation beider Parameter.

Literaturverzeichnis

1) ANGELI.A., G. BOCCUZZI, R. FRAJRIA, D. BISBOCCI and F. CERESA : Early variations of plasma cortisol after pulse intravenous injection of dibutyryl cyclic 3',5'-Adenosine-monophosphate in normal subjects.
Acta endocr. 72 : 753-761 (1973)

2) BASIL HO YUEN, B. WITTMANN and K. STALEY : Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) in pregnancy body fluids during normal and abnormal pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 125 : 597-602 (1976)

3) BOLTE E., S. MANCUSO, G. ERIKSON, N. WIQVIST and E. DICZFALUSY : Studies on the aromatisation of neutral steroids in pregnant women.
Acta endocr. 45 : 560-575 (1964)

4) BUCKLE J.W. and P.W. NATHANIELSZ : Modification of myometrial activity in vivo by administration of cyclic nucleotides and theophylline to pregnant rat.
J. Endocrinol. 66 : 339 (1975)

5) CARTER D.J. and D.A. HEATH : The effect of treatment of hyperthyroidism on urinary excretion of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate.
Acta endocr. 84 : 542-547 (1977)

6) COTE T.E. and S. YASUMARA : Effects of ACTH and histamine stress on serum corticosterone and adrenal cAMP levels in immature rats.
Endocrinology 96 : 1044-1047 (1975)

7) DE LA FUENTE P., R. DIAZ CASTELLANOS and A. GONZALES : Inhibition of uterine contraction. Some aspects and associations with AMP.
J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 1/6 : 497-507 (1972)
Zitiert nach Excerpta Medica Sect.3, 30 : 368 (1973) (Abstract).

8) DOBBS J.W. and G.A. ROBISON : Functional biochemistry of beta receptors in the uterus.
Fedn proc Fedn Am Socs exp. Biol 27: 352 (1968)
Zitiert nach G.A. Robison : Cyclic AMP as a second messenger.
J. Reprod. Fert., Suppl 10 : 55-74 (1970)

9) DUDENHAUSEN J. W. und R. DUDENHAUSEN : Adenosin-3',5'-Monophosphat im Fruchtwasser bei Normal- und Risikoschwangerschaften.
Z. Geburtsh. perinat. 180 : 46-50 (1976)

10) DUNHAM E.W., HADDOX M.K. and N.D. Goldberg: Alteration of vein cyclic 3':5' Nucleotide concentrations during changes in contractility.
Proc. Nat. Acad. Sci USA 71 : 815-819 (1974)

11) EFFER S.B., K. GUPTA and E.V. YOUNGLAI : Concentrations of human chorionic gonadotropin, progesterone and unconjugated and total estriol in umbilical artery and vein plasma at term.
Am. J. Obstet. Gynecol. 116 : 643-647 (1973)

12) FRANDSEN V.A. and G. STAKEMANN : The site of production of oestrogenic hormones in human pregnancy. Hormon excretion in pregnancy with ab

with anencephalic fetus.
Acta endocr. 38 : 383-391 (1961)

13) FRIEDRICH E., E.R. JAEGER-WHITEGIVER, M.BIEDER, H.HALVERSCHEIDT, P.PENKE, P.PALLAI, E.KELLER und A.E. SCHINDLER : Standartization of specific radioimmnunoassays for plasma progesterone, estradiol, estrone and androstendione.
Acta endocr. 75 Suppl. 184, 89 (1974)

14) GAFNI M., N. SIRKIS and J. GROSS : Inhibition of the response of mouse thyroid to thyrotropin induced by chronic triiodthyronine treatment.
Endocrinology 97 : 1256-1262 (1975)

15) GILL G.V., K. PRUDHOE, D.B. COOK and A.L. LATNER: Effect of surgical trauma on plasma concentrations of cyclic AMP and cortisol.
Brit. J. Surg. 62/6 : 441-443 (1975)

16) GILMAN A.F. : A protein binding assay for adeno - sine 3':5'- cyclic monophosphate.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 67 : 305-312 (1970)

17) GOEBELSMAN U., N. WIQVIST and E. DICZFALUSY : Fate of intraamniotically administered oestriol-16-^{14}C-16-glucosiduronate and oestriol-15-^{3}H-3-sulphate in pregnant women at midterm.
Acta endocr. 52 : 550-564 (1966)

18) GÖSER R., W. MEIERL, J. FRITSCHI, A.CONRADT, C.M. SCHLOTTER, E. KELLER und A.E. SCHINDLER: Plasmahormonprofile bei Mutter und Kind.
Autoreferat zum Vortrag Nr. 249,
Hamburg 1.10.76

19) GOLDFIEN A. and W.F. GANONG : Adrenal medullary and cortical response to stimulation of diencephalon.
Am. J. Physiol. 202 : 205-211 (1962)

20) GORIN E. and T. BRENNER : Extracellular metabolism of cyclic AMP.
Biochem. Biophys. Acta 451 : 20-28 (1976)

21) GRAHAME-SMITH D.G., R.W. BUTCHER, R.L. NEY and E.W. SUTHERLAND : Adenosine 3',5'-monophosphate as the intracellular mediator of the action of adrenocorticotropic hormone on the adrenal cortex.
J. Biol. Chem. 242 : 5535-5541 (1967)

22) GUERRA PEREZ T., J. GONZALES MERLO and J.IGLESIAS: Influence of intravenous infusion of 17-beta estradiol on the response of the pregnant human uterus to stimulation with physiologic doses of Oxytocin given with infusion.
Progr. Obstet. Ginecol. 15/2 : 209-230 (1972)
zitiert nach
Excerpta medica sect. 3,30 : 368 (1973)

23) HANDWERGER S., J. BARRETT, L. TYREY and D. SCHOMBERG : Differntial effect of cyclic adenosine monophosphate on the secretion of human placental lactogen and human chorionic gonadotropin.
J. Clin. Endocr. 36 : 1268-1270 (1973)

24) HAYNES R.C., S.B. KORITZ and F.G. PERON : Influence of adenosine 3',5'-monophosphate on corticoid production by adrenal glands.
J. Biol. Chem. 234 : 1421-1423 (1959)

25) HUSSA R.O., M.T. STORY and R. PATTILLO : Cyclic adenosine monophosphate stimulates secretion of human chorionic gonadotropin and estrogens by human trophoblast in vitro.
J. Clin. Endocr. 38 : 338-340 (1974)

26) KARLBERG B.E., K.G. HENRIKSSON and R.C.G. ANDERSON : Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in plasma, adipose tissue and skeletal muscle in normal subjects and in patients with hyper- and hypothyroidism.
J. Clin. Endocr. 39 : 96 (1974)

27) KAUPPILA A., R. TUIALA and J. HAAPALAHTI : Maternal adrenocorticotropic hormone and cortisol during labour and vaginal delivery.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Commonw. 81 : 691-694 (1974)

28) KREBS E.G. : Mechanismus der hormonalen Regulation durch zyklisches AMP.
IV. Internat. Congress of Endocrinology Washington D.C./USA 18-24 Juni 1972

29) LE MAIRE W.J., W.N. SPELLACY, A.B. SHEVACH and S.A. GALL : Changes in plasma estriol and progesterone during labour induced with prostaglandin F-2alpha or oxytocin.
Prostaglandins 2/2 : 93-101 (1972)

30) LIGGINS G.C., P.C. KENNEDY and L.W. HOLM : Failure of initiation of parturation after electrocoagulation of the pituitary of fetal lamb.
Am. J. Obstet. Gynecol. 98 : 1080-1086 (1967)

31) LING W., W. LE MAIRE, C.D' ADESKY, W.W. CLEVELAND and J.M. MARSH : Adenosine 3',5'-monophosphate

in amniotic fluid from normal pregnancy.
J. Clin. Endocr. 37 : 56-62 (1973)

32) LING W.Y., J.M. MARSH, W.N. SPELLACY, A.J. TRESHER and W.J. LE MAIRE : Adenosine 3',5'-monophosphate in pregnancy complicated by hypertension.
J. Cli. Endocr. 39 : 479-486 (1974)

33) LING W.Y., W.J. LE MAIRE, G.L. JONES, J.M. MARSH and W.A. LITTLE : Dynamics of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate transfer among mother, fetus and amniotic fluid in the rhesus monkey.
Gynecol. Invest. 6 : 33 (1975)

34) LING W.Y. : Changes of cyclic nucleotides in normal and pathological pregnancy, in:
Voliver L. : Clinical aspects of cyclic nucleotides.
1. Aufl. New York : Spectrum Publication 1977

35) MADSEN S.N., A. ENGQUIST, I. BADAWI and H. KEHLET: Cyclic AMP, glucose and cortisol in plasma during surgery.
Horm. Metab. Res. 8 : 483-485 (1976)

36) MUKHERJEE T.K., M. ROTH, L.RECHT, M.F. SIRMANS and J.A. BATTS : Significance of amniotic fluid corticosteroid levels in human pregnancies.
Obstet. And Gynec. 49 : 144-147 (1977)

37) MURPHY B.E.P., J. PATRICK and R.L. DENTON : Cortisol in amniotic fluid during human gestation.
J. Clin. Endocr. 40 : 164-167 (1975)

38) NESHEIM B.J., J.B. OSNES and I. OYE : Role of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in the isoprenaline induced relaxation of the oestrogen dominated uterus.
Btrit. J. Pharmacol. 53 : 403-407 (1975)

39) PASTAN I. : The effect of dibutyryl cyclic 3',5'-monophosphate on the thyroid.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 25 :14-16 (1966)

40) PATTEN P.T., A.B.M. ANDERSON and A.C. TURNBULL: Human fetal and maternal plasma oestrogens and the onset of labour.
J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 80 : 952-956 (1973)

41) POKOLY T.B. : The role of cortisol in human parturition.
Am. J. Obstet. Gynecol. 117 : 549-553 (1973)

42) RAMACHANDRAN J., Y.C. KONG and S. LILES : Effects of ACTH and its O-nitrophenyl sulphenyl derivate on adrenocortical function in vivo.
Acta endocr. 82 : 587-599 (1976)

43) ROBISON G.A., R.W. BUTCHER and E.W. SUTHERLAND : Cyclic AMP, Academic Press, New York, 1971

44) RODESCH F., P. NEVE, C. WILLEMS and J.E. DUMONT : Stimulation of thyroid metabolism by thyrotropin, cyclic 3',5'-AMP, dibutyryl-cyclic 3',5'-AMP and prostaglandin E_1.
European J. Biochem. 8 : 26-32 (1969)

45) SCHLISTER D., S.A.S. TAIT, J.F. TAIT and J. WHITE : Production of steroids by in vitro superfusion of endocrine tissue. III. Corticosterone output from rat adrenals stimulated by adrenocorticotropin or cyclic 3',5'-adenosine monophosphate and the inhibitory effect of cycloheximide. Endocrinology 86 : 487-502 (1970)

46) SHARMA T.K., N.K. AHMED and G. SHANKER : Metabolic regulation of steroidogenesis in isolated adrenal cells of rat. Relationship of adrenocorticotropin-, adenosine 3',5'-monophosphate- and guanosine 3',5'-monophosphate-stimulated steroidogenesis with the activation of proteinkinase. Eur. J. Biochem. : 427-433 (1976)

47) TAYLOR A.L., B.B. Davis, L.G. PAWLSON, J.B. JOSOMOVICH and D.H. MINTZ : Factors influencing the urinary excretion of 3',5'-adenosine monophosphate in humans. J. Clin. Endocr. 30 : 316-324 (1970)

48) TOWEY A.C., A.G. OLDHAM and J.A.W. M-ELAN : A simple direct assay for cyclic AMP in plasma and other biological samples using an improved competitive protein binding technique. Clinica Chimica Acta 56 : 221-234 (1974)

49) TROEN P., B. NILSSON, A. WIQVIST and E. DICZFALUSY: Pattern of oestriolconjugates in human cord blood, amniotic fluid and urine of newborns. Acta endocr. 38 : 361-382 (1961)

50) TUDDI J.F

50) TUCCI J.R. and L. KOPP : Urinary cyclic nucleotide levels in patients with hyper- and hypo - thyroidism.
J. Clin. Endocr. 43 : 1323-1329 (1976)

51) TURNBULL A.C., A.P.F. FLINT, J.Y. JEREMY, P.T. PATTEN, M.J.N.C. KEIRSE and A.B.M. ANDERSON : Significant fall in progesterone levels and rise in oestradiol lev els in human peripheral plasma before onset of labour.
Lancet I,1 : 101 -103 (1974)

52) VESCEI P., B. PENKE, R. KATZY and L.BAEK : Radioimmunological determination of plasma cortisol.
Experientia 28 : 1104-1105 (1972)

53) ZOR U., I.P. LOWE, G. BLOOM and J.B. FIELD : The role of calcium (Ca^{++}) in TSH and dibutyryl 3',5'-cyclic AMP stimulation of thyroid glucose oxidation and phospholipid synthesis.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 33: 649-659 (1968)

Literaturangaben zur Statistik

53) BARTEL, H.: Statistik für Psychologen, Pädagogen und Sozialwissenschaftler. 2. Aufl. Stuttgart: G. Fischer 1972

54) CAVALLI - SFORZA L. : Biometrie, Grundzüge medizinisch biologischer Statistik. 3.Aufl. Stuttgart : G. Fischer 1972

55) DOCUMENTA GEIGY : Wissenschaftliche Tabellen. 7. Aufl. Basel : Ciba Geigy 1968

56) WEBER, E. : Grundriß der biologischen Statistik.
7. Auflage Stuttgart : G. Fischer 1972

Lebenslauf

Am 3. November 1952 wurde ich - Karl Georg Jaschonek - als Sohn des Bundesbahnbeamten Gecrg Jaschonek und seiner Gatiin Ella, geb. Stark in Stuttgart-Bad Cannstatt geboren.

1958 - 61	Grundschulbesuch der Rosenstein-schule in Stuttgart.
1961 - 63	Grundschulbesuch in Schwäb. Gmünd.
1963 - 71	Besuch des humanistischen Gymnasiums in Bad Wurzach.
25. 6. 1971	Abitur.
1971 - 72	Beginn des Medizinstudiums an der Universität Hohenheim.
1972	Vorphysikum.
1972 -73	Im Wintersemester Fortsetzung des Medizinstudiums an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen.
1974	Physikum an der Universität Tübingen.
1975	Erster Teil der ärztl. Prüfung.
1977	Zweiter Teil der ärztl. Prüfung.
1977 - 78	Praktisches Jahr am Städt. Krankenhaus in Sindelfingen.
1978	Am 26.IV. Abschluß des Medizinstudiums mit dem dritten Teil der ärztl. Prüfung. Erteilung der Approbation als Arzt am 26. V. 78. Seit dem 1.VIII Ableistung des Grund-wehrdienstes als Stabsarzt der Bundes-wehr.